

**Авраменко А.А., Гоженко А.И.**

# **Хеликобактериоз**

**2004 г.**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>9</b>
<b>ГЛАВА 1 ХАРАКТЕРИСТИКА HELICOBACTER PYLORI.....</b>	<b>16</b>
1.1. Виды рода <i>Helicobacter pylori</i> .....	16
1.2. Эпидемиология <i>Helicobacter pylori</i> .....	18
1.3. Морфобиохимическая характеристика <i>Helicobacter pylori</i> .....	29
1.4. Доказательства роли <i>Helicobacter pylori</i> как возбудителя заболевания .....	42
1.5. Топография расселения <i>Helicobacter pylori</i> в желудочно-кишечном тракте человека .....	43
<b>ГЛАВА 2 РОЛЬ HELICOBACTER PYLORI В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ .....</b>	<b>45</b>
2.1. Хронический гастрит, вызванный <i>Helicobacter pylori</i> , и его место в классификации хронических гастритов .....	45
2.2. История изучения язвенной болезни и её эпидемиология .....	57
2.3. Характеристика осложнений язвенной болезни .....	58
2.4. Роль <i>Helicobacter pylori</i> в этиологии и патогенезе язвенной болезни .....	63
2.5. Роль нейро-гормональной и гуморальной систем регуляции в этиологии и патогенезе язвенной болезни .....	81
2.6. Экспериментально-клинические исследования роли <i>Helicobacter         pylori</i> в этиологии и патогенезе язвенной болезни .....	100
2.7. <i>Helicobacter pylori</i> и хронизация язвенного процесса .....	118
2.8. Лечение язвенной болезни .....	128
2.8.1. Хирургические аспекты лечение язвенной болезни и его недостатки .....	128

2.8.2. Терапевтические аспекты лечение язвенной болезни и его недостатки .....	142
2.8.3. Характеристика Де-Нола и схем антихеликобактерной терапии с его ведущей ролью .....	175
<b>ГЛАВА 3 HELICOBACTER PYLORI И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ .....</b>	<b>184</b>
3.1. Helicobacter pylori и нестероидные противовоспалительные препараты .....	184
3.2. Helicobacter pylori и стероидные противовоспалительные препараты .....	195
<b>ГЛАВА 4 HELICOBACTER PYLORI И ОНКОПАТОЛОГИЯ .....</b>	<b>196</b>
4.1. Helicobacter pylori и рак желудка .....	196
4.2. Helicobacter pylori и MALT-лимфома .....	204
<b>ГЛАВА 5 HELICOBACTER PYLORI И ЗАБОЛЕВАНИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА .....</b>	<b>214</b>
5.1. Helicobacter pylori и хронический панкреатит .....	214
5.2. Helicobacter pylori и заболевания печени .....	219
5.3. Helicobacter pylori и заболевания жёлчного пузыря и внепечёчных желчевыводящих путей .....	222
5.4. Helicobacter pylori и заболевания толстого кишечника .....	225
5.5. Helicobacter pylori и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь .....	228
5.6. Helicobacter pylori и диспепсия .....	234
<b>ГЛАВА 6 ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫХ С HELICOBACTER PYLORI, НА ДРУГИЕ ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА .....</b>	<b>239</b>
6.1. Helicobacter pylori и заболевания сердечно-сосудистой системы ...	239
6.2. Helicobacter pylori и система микроциркуляции .....	249
6.3. Психоэмоциональный статус больных с заболеваниями органов	

желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с <i>Helicobacter pylori</i> .....	255
6.4. <i>Helicobacter pylori</i> и иммунная система .....	259
<b>ГЛАВА 7 HELICOBACTER PYLORI И ДРУГИЕ ВИДЫ ИНФЕКЦИЙ.</b> .....	272
<b>ГЛАВА 8 ДИАГНОСТИКА HELICOBACTER PYLORI .....</b>	276
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	291
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	298

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертония
- АГБТ - антихеликобактерная терапия
- АДФ - аденозиндифосфорная кислота
- АК - арахидоновая кислота
- АКТГ - адренкортикотропный гормон
- АЛА - антилизоцимная активность
- АМФ - аденозинмонофосфорная кислота
- АТФ - аденозинтрифосфорная кислота
- ВИП - вазоактивный интестинальный пептид
- ВНС - вегетативная нервная система
- ВПЖВП - внепечёночные желчевыводящие пути
- ГБ - гипертоническая болезнь
- ГГНС - гипоталамо - гипофизо – надпочечниковая система
- ГГТС - гипоталамо – гипофизо – тиреоидная система
- ГДК - гастродуоденальное кровотечение
- ГДЯ - гастродуоденальные язвы
- ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка
- ГМФ - гуанинмонофосфорная кислота
- Г-6-ФДГ - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
- ГЭРБ - гастроэзофагальная рефлюксная болезнь
- ГЯ - «гепатогенная язва»
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДО	- дренирующие операции
ДПК	- двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ЖП	- жёлчный пузырь
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИКЖ	- индикатор кислотности желудка
ИЛ	- интерлейкины
ИПП	- ингибиторы протонной помпы
ИФА	- иммуноферментный анализ
КА	- каталаза
ЛПС	- липополисахариды
ЛТ	- лейкотриены
МAM	- межклеточные адгезивные молекулы
МИК	- минимальная ингибирующая концентрация
МКП	- максимальная кислотная продукция
МОК	- масса обкладочных клеток
МТ	- мелатонин
МЭЛ	- межэпителиальные лимфоциты
НПВП	- нестероидные противовоспалительные препараты
НР-НАП	- нейтрофилактивирующий протеин
НСЗ	- низкая степень злокачественности
ОКС	- острый коронарный синдром
ОПП	- острый послеоперационный панкреатит
ПБ	- пищевод Баррета
ПГ	- простагландины
ПГГ	- портальная гипертензивная гастропатология
ПЖ	- поджелудочная железа
ПИЧЛ	- полупроводниковый инфракрасный частотный лазер
ПМД	- периодическая моторная деятельность

ПРГ	-	пострезекционный рефлюкс-гастрит
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
ПЭ	-	побочные эффекты
РЖ	-	рак желудка
РНК	-	рибонуклеиновая кислота
РОР	-	реактивные кислородные радикалы
РЭ	-	рефлюкс – эзофагит
С	-	серотонин
СВ	-	селективная ваготомия
СД	-	сахарный диабет
СО ГДС	-	слизистая оболочка гастродуоденальной системы
СОД	-	супероксиддисмутаза
СОЖ	-	слизистая оболочка желудка
СПВ	-	селективная проксимальная ваготомия
СТГ	-	соматотропный гормон
ТВ	-	тубуловезикулы
ТрВ	-	трункулярная ваготомия
ТК	-	тучные клетки
ТТГ	-	тиреотропный гормон
ТФР	-	трансформирующий фактор роста
ФАРЗ	-	ферменты антирадикальной защиты
ФАТ	-	фактор активации тромбоцитов
ФНО	-	фактор некроза опухоли
ФакР	-	факторы развития
ФР	-	фактор роста
ФРФ	-	фактор роста фибробластов
ФХ	-	факторы хематтракции
ХАГ	-	хронический атрофический гастрит

ХВГД	-	хронический вторичный гастродуоденит
ХГ	-	хронический гастрит
ХК-ПЗ	-	холецистокинин – панкреозимин
ХОНИ	-	хронические очаги неспецифической инфекции
ХПГД	-	хронический предъязвенный гастродуоденит
ХРП	-	хронический рецидивирующий панкреатит
ЦИК	-	циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	-	цитомегаловирус
ЦНС	-	центральная нервная система
ЦОГ	-	циклооксигеназа
ЩФ	-	щелочная фосфатаза
ЭГДС	-	эзофагогастродуоденоскопия
ЭТ	-	эндотелин
ЭФР	-	эпидермальный фактор роста
ЭХСС	-	энтерохромафинно-серотониновая система
ЯБ	-	язвенная болезнь
ЯБ ДПК	-	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ	-	язвенная болезнь желудка
ЯПДС	-	язвенный пилорoduоденальный стеноз
ЯЭПГДЗ	-	язвенно-эрозивное поражение гастродуоденальной зоны
СagA	-	цитолитический токсин
ЕСL	-	энтерохромаффиноподобные клетки
НР	-	<i>Helicobacter pylori</i>
Ig	-	иммуноглобулины
VacA	-	вакуолизирующий токсин



## ВВЕДЕНИЕ

В 50-70-х годах в материалах ВОЗ, официальных сообщениях руководителей органов и учреждений здравоохранения ряда стран красной нитью проходила мысль о том, что в экономически развитых странах удельный вес инфекционной заболеваемости в общей патологии человека резко снижается. К сожалению, мнение о том, что эта тенденция сохранится и в дальнейшем, оказалось глубоко ошибочным [293, 294]. Более того, конец XX века ознаменовался беспрецедентным ростом инфекционной патологии во всём мире. Это произошло как за счёт возврата ранее “побеждённых” инфекционных болезней (дифтерия, туберкулёз, менингококковая инфекция, малярия и др.), так и в связи с появлением новых нозологических форм (ВИЧ-инфекция, респираторный хламидиоз, ротавирусный гастроэнтерит и др.) и, главным образом, за счёт получения неопровержимых доказательств роли инфекционных патогенов в этиопатогенезе многих так называемых “соматических заболеваний”. Буквально на наших глазах была установлена инфекционная природа практически всей бронхолегочной патологии. Так, оказалось, что у новорожденных и детей первых месяцев жизни в патологии внебольничных пневмоний, возникающих в связи с аспирацией, преобладает условнопатогенная флора; у детей дошкольного возраста – пневмококки, тогда как у детей старшего возраста – микоплазмы, хламидии и пневмококки. Всё больше накапливается данных в пользу участия РС-вирусов, хламидий, микоплазм и других возбудителей в качестве пускового механизма при формировании бронхиальной астмы [293, 348]. Только за последние 20 лет было открыто более 30 новых инфекционных болезней, симптомы и даже названия которых известны только узкому кругу специалистов [232, 295].

В настоящее время, несмотря на несомненные успехи науки, уровень инфекционной заболеваемости остаётся высоким. Выборочные исследования, проведённые в России и за рубежом, показали, что сейчас инфекционные болезни составляют не менее 50 - 60 % всей патологии человека, т.е. каждый

второй больной, обращающийся к врачу – инфекционный [104, 293]. Меняется лишь структура инфекционной заболеваемости. На фоне снижения распространённости одних инфекций отмечается рост заболеваемости другими. В структуре причин смертей инфекционные болезни в Европе по-прежнему занимают 3-е место, в США – 4-е [293]. Инфекционные болезни остаются наиболее распространёнными и в детском возрасте. Их доля составляет около 70% в структуре всей заболеваемости и более 80% - в структуре младенческой смертности. Но даже эти высокие показатели не отражают в полной мере истинную распространённость инфекционной патологии, поскольку официальной регистрации подлежат около 60 нозологических форм, тогда как в мире описано более 2,5 тыс. возбудителей инфекционных болезней [348].

За последние годы существенно расширилось представление о роли инфекционных агентов в возникновении патологических процессов у человека. Появились или стали распознаваться неизвестные ранее человечеству нозологические формы: африканские геморрагические лихорадки (Эбола, Марбург, Ласса), легионеллез, микоплазмозы, кампилобактериоз. Иерсиниозы стали обычными заболеваниями, расширился ареал распространения боррелиоза (болезнь Лайма). К началу 1996г. ВОЗ зарегистрировало 1 291 310 случаев СПИДа. По экспертным оценкам, реальное число больных СПИДом в мире превышает 4,5 млн человек, а число заражённых ВИЧ - 20 млн. Особенно быстрыми темпами ВИЧ-инфекция распространяется в Юго-Восточной Азии, продолжает расти заболеваемость в Африке. Надвигается эпидемия Т-клеточного лейкоза (ВИЧ “наоборот”), который уже довольно широко распространился на Окинаве (Япония), в ряде регионов Латинской Америки. В двери стучится проблема так называемых оппортунистических инфекций: герпеса, цитомегалии, токсоплазмоза, микоплазмоза, криптоспориоза и др.[255, 293].

Инфекционные болезни причиняют огромный ущерб здоровью населения и экономике. В мире более 1 млрд людей страдают от вирусного гепатита или

его последствий [232]. Среди 10 основных причин смертности людей на Земле 7 так или иначе связаны с инфекционными болезнями. Среди причин смерти на первом месте стоят респираторные болезни; смертность от кори равна смертности от онкологических заболеваний; число людей, ежегодно умирающих от кори, столбняка, туберкулёза, вирусных гепатитов и малярии вместе взятых, соизмеримо с числом больных, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний [104]. По данным ВОЗ, из 130 млн детей, ежегодно рождающихся на земном шаре, примерно 12 млн умирают в возрасте до 14 лет, причём 9 млн из них – от инфекционных заболеваний. Всего же из 51 млн. человек ежегодно умирающих в мире у одной трети (около 16 млн) причиной смерти являются инфекционные (паразитарные) болезни [296].

Многие из инфекционных заболеваний имеют склонность к хронизации. Так, при гепатите В хронический гепатит развивается у 5 – 10 % больных; при гепатите С, этом “ласковом убийце”, заболевание, которое начинается незаметно и в остром периоде протекает легко, с иллюзией быстрого выздоровления, склонность к хронизации обнаруживается у ещё большего числа пациентов (от 50 % - до 75 %), хронический процесс приводит к развитию цирроза печени [80,293].

Эпоха открытия патогенных бактерий, начавшаяся в конце XIX века на пороге XXI века ещё не закончилась: по мере того, как совершенствуются методы исследований, открываются всё новые патогены. В течение двух последних лет при помощи электронной микроскопии выявлен новый класс патогенных микроорганизмов, получивших название нанобактерий, поскольку их диаметр колеблется от 50 до 500 нм. Были получены убедительные доказательства пусковой роли этих бактерий в развитии почечно-каменной болезни [232].

Вместе с тем в структуре вновь выявляемых болезней доля бактериальных инфекций имеет тенденцию к снижению, при этом растёт число новых вирусных заболеваний. Среди 38 новых инфекционных болезней,

открытых с 1972 г., только 9 имеют бактериальную природу, 6 вызываются простейшими, 2 – прионами и 21 – вирусами. Помимо ВИЧ-инфекции, являющейся повседневной реальностью и принявшей характер пандемии, была установлена вирусная этиология бразильской и венесуэльской геморрагических лихорадок, лихорадки долины Рифт, карельской арбовирусной лихорадки. В США впервые был выявлен так называемый хантавирусный легочной синдром, при котором летальность достигает 50%, развивается геморрагическая пневмония и больные погибают от легочной недостаточности или шока [232].

В ближайшей перспективе вследствие научно-технического прогресса, разработки и усовершенствования методов исследования следует ожидать всё более частого выявления новых возбудителей как этиологических факторов не детерминированных ранее патологических состояний. В качестве возбудителей могут выступать самые разнообразные инфекционные агенты, в том числе, как показано на примере нанобактерий, самые неожиданные для нас на сегодняшний день. Более вероятно, что это будут вирусы из группы РНК-содержащих, поскольку они обладают наименее совершенным и наиболее лабильным генетическим устройством по сравнению с вирусами, содержащими ДНК. Известно, что частота мутаций РНК в сотни тысяч раз превышает таковую ДНК. Высокая пластичность и изменчивость отличают прежде всего РНК-вирусы с неполноценным или фрагментированным геномом. Изменения генома существующих возбудителей, а также обмен генетическим материалом между вирусами, патогенными для человека, животных и растений, могут явиться основой для формирования новых возбудителей с непредсказуемой патогенностью [232].

Клинически новая или возвращающаяся инфекция часто проявляет себя атипично, патологический процесс протекает чрезвычайно остро с развитием осложнений, угрожающих жизни. Примером может служить рост в Англии в начале 90-х годов заболеваемости стрептококковой инфекцией, вызываемой стрептококком с изменённым серотипом, которая нередко проявлялась

некротическим фасцитом, тогда как свойственные этой инфекции гнойно-воспалительные поражения не успевали развиваться или отступали на второй план. Аналогичным образом эпидемия диарейной инфекции в Японии в 1995г., вызванная *E. coli* 0157:H 7, обращала на себя внимание не столько диарейным, сколько гемолитико-уремическим синдромом и тромбоцитопенией. Возврат дизентерии Григорьева-Шига на территории Южной Азии и Центральной Америки нередко сопровождается септическим течением, помимо гемолитико-уремического синдрома были описаны лейкомоидные реакции. Значительный рост в мире заболеваемости чумой сопровождается заметной вариабельностью клинического течения, когда наряду с типичными бубонной и легочной формами встречались чумные ангины, дакреоцититы, хроническое бактерионосительство [232].

Другой отличительной особенностью многих вновь открытых инфекций является значительное изменение иммунного ответа, который, как правило, формируется крайне медленно, является неполноценным и нередко сопровождается значительной активацией аутоиммунных процессов, очень часто доминирующих в патогенезе заболевания и определяющих клиническую симптоматику. Большинство этих инфекций характеризуется внутриклеточной локализацией возбудителя, что, вероятно, и способствовало их позднему открытию лишь после совершенствования микробиологических методов исследования. Развитие возбудителя в клеточных системах организма обуславливает более медленное развитие патологического процесса, неадекватность иммунологических реакций. Такие инфекции способны вызывать более глубокие и распространённые нарушения, их труднее диагностировать и лечить [232].

Немаловажное влияние на рост инфекционной патологии оказало неадекватное применение антибиотиков. В результате 50-летней борьбы с болезнетворными бактериями возникла целая генерация бактериальных мутантов, ранее не известных науке. Окружающий человека микромир

изменился неузнаваемо, поскольку адаптационные возможности одноклеточных микроорганизмов, в сущности, беспредельны. Благодаря внедрению в клиническую практику антибиотиков, губительно воздействующих на микромир человека, было нарушено весьма хрупкое равновесие (баланс), созданное в процессе эволюции на протяжении многих тысячелетий, а возможно, и миллионов лет.

Применяя антибактериальные средства для подавления роста и эрадикации (уничтожения) патогенной микрофлоры, долгое время не задумывались над тем, как лечение антибиотиками отразится на симбионтных бактериях, не повлияет ли нарушение равновесия между симбионтными микроорганизмами и их хозяином на здоровье человека? Сейчас человечество пожинает плоды своей недальновидности: эндосимбионтные бактерии не только выжили в эру антибиотиков, но и приобрели настолько агрессивные свойства, что сами стали причиной развития ряда болезней, продолжая в то же время занимать первоначальные экологические ниши в организме человека. Теперь эти бактерии столь радикально изменились, что приобрели высокую вирулентность и стали угрожать здоровью человека и самой его жизни [372, 373].

На современном этапе уже виден “мостик”, соединяющий некоторые инфекционные болезни с онкологическими. Доказана связь ряда вирусных инфекций с новообразованиями. В настоящее время бесспорно установлена ассоциация вирусного гепатита В и С с первичным раком печени. В свете современных данных рак шейки матки связан с вирусом герпеса (серотип 2). Вирусную природу, очевидно имеют некоторые виды лейкозов, в том числе лимфома Беркитта [293].

Таким образом, круг заболеваний, которыми приходится или придётся заниматься специалистам в области инфекционной патологии, непрерывно расширяется. Не стала исключением в этом плане и патология желудочно-кишечного тракта. Открытие австралийскими учёными Б.Маршаллом и Дж.

Уорреном инфекции, названной позднее *Helicobacter pylori*, и выяснение её роли в этиологии и патогенезе хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни (ЯБ), рака желудка (РЖ) и MALT-лимфомы стало настоящей революцией в гастроэнтерологии [46, 109, 146, 155, 218, 231, 247, 288, 294, 434].

В 1983 г. в журнале «Lancet» были опубликованы письма этих авторов [832], в которых они сообщали о найденных ими на поверхности желудка больных антральным гастритом спиралевидных бактериях, похожих на *Campylobacter*. Было высказано предположение о том, что эти бактерии могут вызывать гастрит. Данное сообщение послужило толчком для работ по изучению структуры и функции этих бактерий и, главное, об их роли в этиологии ХГ и ЯБ. В 1985 г. они были включены в международную таксономию бактерий под названием *Campylobacter pyloridis (pylori)* [63]. По ультраструктуре, профилю клеточных жирных кислот, ростовым характеристикам, ферментативным возможностям и последовательности РНК эти микроорганизмы заметно отличались от других *Campylobacter* и поэтому с 1989г. их стали называть *Helicobacter pylori*. Считается, что этот термин отражает два морфологических признака НР : *in vivo* они спиралевидные (*helical*), *in vitro* – палочковидные (*bacter*) [63, 317].

По мнению многих исследователей, описание НР и выяснение их роли в патогенезе эрозивно-язвенной патологии желудочно-кишечного тракта - главное достижение научных изысканий в области гастроэнтерологии за последние десятилетия. Интерес к проблеме неуклонно возрастает, поскольку открываются всё новые её аспекты. В 1987 г. в Копенгагене была создана Европейская Группа по Изучению *H. pylori* (EHPSG), в которую вошло небольшое число исследователей, работающих в этой области. Сегодня ежегодные встречи EHPSG привлекают более тысячи последователей из разных стран [341].

Однако не все врачи, работающие в сфере желудочно-кишечных заболеваний, признают за НР ведущую роль. Так, опрос гастроэнтерологов,

проведенный недавно в Великобритании показал, что около 30% из них не признают роли *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), больше половины – в развитии язвенной болезни желудка (ЯБЖ). В связи с этим проблема изучения инфекционной природы поражения желудка и двенадцатиперстной кишки и популяризация этих знаний в медицинской среде представляются очень актуальной [131,274].

## ГЛАВА 1 ХАРАКТЕРИСТИКА *HELICOBACTER PYLORI*

### 1. 1. Виды рода *Helicobacter*

В последние десятилетия, кроме *H. pylori*, было выделено несколько новых видов рода *Helicobacter*, в основном от животных [496, 505, 524, 525, 696]. Случайно эти новые виды рода *Helicobacter* также были выделены у человека или обнаружены в гистологических препаратах [407, 483, 521, 523, 579, 638, 696]. Обычно они обитают в пищеварительном тракте – *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. pullorum*, *H. westmeadii*, *H. canadensis* и “*H. rappini*”; и в гепатобилиарной системе – *H. bilis*. Три вида выделено от животных – *H. pelis* (от кошек), *H. muridarum* (от мышей), *H. acynotum* (от гепардов); ещё один вид – *H. heilmanii* – ранее известный как *Gastrospirillum hominis* - выделен от человека, собак и кошек [59, 317, 544].

Обычно эти микроорганизмы находятся в небольшом количестве совместно с другой микрофлорой, поэтому их трудно увидеть с помощью микроскопа. Большинство новых видов рода *Helicobacter* также трудно выделить при имеющейся в настоящее время технике выращивания культур, а также на доступных средах и в атмосфере в инкубаторе. Возможно, на самом деле эти новые виды рода *Helicobacter* встречаются гораздо чаще, чем их обнаруживают. Ни для одного из них не доказано причинной связи с заболеваниями, за исключением случаев септицемии [59, 579, 638]. Однако возрастающее число моделей различных патологических состояний у животных даёт основание предполагать важную значимость этих микроорганизмов [59, 559].



Спиралеобразные микроорганизмы в слизистой оболочке желудка человека впервые описаны J.L. Doenges в 1939г. [59]. Однако их практически не изучали до 1987г., когда J.C.Dent и соавт. [493] предложили назвать их *Gastrospirillum hominis*. Описание этих микроорганизмов основывались на результатах гистологических исследований до тех пор, пока J.V.Solnick и соавт. не выделили по последовательности 16S РНК два отдельных штамма *G. hominis* непосредственно из биоптатов, не установили, что эти бактерии относятся к роду *Helicobacter*, и не предложили именовать их *H. heilmannii* [59]. Частота встречаемости *H. heilmannii* у больных с диспепсией или язвенной болезнью в Европе и Северной Америке составляет около 0,2-0,6 %, а в Китае - до 3 %. *H.heilmannii* обычно обнаруживают в ямках слизистой оболочки желудка, и он, как правило, менее адгезивен к клеткам слизистой оболочки, чем *H. pylori* [574]. *H.heilmannii* постоянно ассоциирован с активным хроническим гастритом [493, 696], его регулярно обнаруживают у пациентов с пептической язвой [574].

Кишечные виды рода *Helicobacter* обычно встречаются у животных [496, 505, 559]. *H.cinaedi*, *H.fennelliae*, *H.westmeadii*, *H.pulorum*, *H.canadensis* и “*H.garrini*” были выделены из кала пациентов с энтеритами и из крови больных септицемией [523, 579, 638]. *H.cinaedi* и *H.fennelliae* являются грамтрицательными изогнутыми подвижными палочками. Их часто находят при скомпроментированном иммунитете и у новорожденных. Однако они также могут вызывать септический артрит и бактериемию у пациентов с достаточно высоким уровнем иммунитета [638].

В экспериментах на животных (обезьянах), инфицированных *H.cinaedi* и *H.fennelliae*, развивались профузная диарея и бактериемия, а из фекалий животных эти микроорганизмы можно было выделить в течение 3 недель после исчезновения симптомов заболевания [519]. В некоторых исследованиях показана передача *H.cinaedi* человеку от хомяков. Для *H.fennelliae* животного резервуара не описано.

“*H.rappini*” является веретенообразной грамотрицательной палочкой с биполярными жгутиками. Обычно они встречаются у таких мелких грызунов, как хомяки. В этот вид входит более 10 разновидностей [495]. Этот микроорганизм был выделен из кала больных энтеритом, а также из крови пациентов с агаммаглобулинемией и почечной недостаточностью [483].

*H.pullorum* – грамотрицательная подвижная палочка. Обычно встречается в кишечнике кур, выделена также из кала больных энтероколитом. *H.pullorum* вырабатывает токсин из семейства цитолетальных разрыхляющих токсинов, который может быть потенциальным вирулентным агентом в развитии диареи [59].

Некоторые виды рода *Helicobacter* выделены из желчи и печени животных [524, 525]. *H.bilis*, “*H.rappini*” и *H.pullorum* обнаружены в желчевыводящих путях человека, *H.pylori* – в печени человека (путём полимеразной цепной реакции) [523]. *H.bilis* представляют собой веретенообразную грамотрицательную подвижную палочку, выделяемую у собак, кошек, мышей и крыс [525]. Гепатобилиарные виды рода *Helicobacter* обнаружены в последние несколько лет, однако информация о них очень ограничена.

Таким образом, в последнее десятилетие обнаружено несколько новых видов рода *Helicobacter*. По мнению ряда авторов при обитании в желудке они могут вызывать гастрит, язву, лимфому, в кишечнике – диарею, септицемию, в гепатобилиарной системе – холецистит, холангит, гепатит и гепатомы [59]. Однако наибольший интерес всё же представляет *Helicobacter pylori*.

## **1. 2. Эпидемиология *Helicobacter pylori***

Сейчас точно установлено, что НР-инфекция является одной из наиболее распространённых на земном шаре: 1,5 – 2 млрд. жителей планеты инфицированы НР, особенно в развивающихся странах Африки, Азии и Латинской Америки [366, 391, 417, 461], где уже к 10-летнему возрасту у 80% населения обнаруживают колонизацию СОЖ НР [437]. Как установлено, в

настоящее время эта инфекция является причиной 100% случаев хронического антрального гастрита, более 95% всех дуоденальных язв, почти 90% доброкачественных нелекарственных язв желудка и 60-70% случаев рака желудка [42, 56, 193, 283, 371, 819], а также инициирует развитие полиповидных образований слизистой оболочки желудка (СОЖ) [244, 319, 611, 639, 660, 725, 762]. Заселение слизистой оболочки желудка *H. pylori* не всегда вызывает развернутую картину хронического гастрита типа В. Очень часто заболевание носит смазанный (латентный) характер или принимает характер носительства. Носительство у практически здоровых людей, возможно, связано с заселением их слизистой оболочки слабовирулентными штаммами или уменьшением количества рецепторов на поверхности желудка, способствующих адгезии микроорганизма [554, 699].

Не вызывает сомнений, что контаминация СОЖ человека НР происходит с давних времён. Так, с помощью полимеразной цепной реакции антигены НР выявлены у южноамериканских мумий в Колумбии, которым насчитывается 1700 лет [366, 474]. Данные по изучению хеликобактериоза из Австралии, Великобритании, Бельгии, Нидерландов, ФРГ, Дании, Италии, Израиля, Ирландии, Перу, Польши, России, Саудовской Аравии, США, Тайваня, Украины, Финляндии, Франции, Швеции, Шотландии, Эстонии, а также Индии, Малайзии и Японии, свидетельствуют о повсеместной распространённости хеликобактериоза. Наименьшая поражённость НР отмечена в Малайзии, где среди здоровых лиц антитела к НР выявлены только у 4,6 %; у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта эта цифра была выше, чем у здоровых, но ниже, чем в других странах. В Швеции, например, антитела к НР обнаружены у 48% людей, считающих себя здоровыми, а в Японии – у 74,7% обследованных. Обсеменённость «здоровых» детей составляет от 0 до 27% [274].

В последнее время число детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов ЖКТ неуклонно растёт [48]. Уже у новорожденных детей НР обнаруживаются в 5,4% и к 13-15 годам инфицированность достигает 58-72 %. НР-инфекция определяется на поверхности слизистой оболочки желудка у детей, начиная с 2-месячного возраста, а серопозитивные реакции на наличие НР были положительными у 28-дневных младенцев, матери которых были инфицированы этим микроорганизмом [393]. Как показали исследования многих авторов, одним из основных звеньев распространения хеликобактерной инфекции является семейный фактор, при котором передача инфекции происходит в результате тесного контакта между членами семьи вероятнее всего за счёт фекально-орального пути передачи, учитывая способность НР переходить при неблагоприятных условиях в кокковую форму, способную выводиться из организма с фекалиями [36, 44, 393]. Так, в частности пилорические хеликобактерии определялись у всех родителей и у 70% братьев и сестёр в группе детей от 1 года до 14 лет, которые находились на лечении по поводу различных заболеваний верхних отделов ЖКТ и у которых на поверхности слизистой определялись НР, хотя 46% родственников не предъявляли каких-либо жалоб на состояние органов пищеварения. После проведенного лечения и эрадикации НР-инфекции у больных детей рецидив хеликобактериоза в 2 раза чаще наблюдался в тех семьях, где лечились только обследуемые дети по сравнению с семьями, в которых терапию получали все родственники. Причём в семьях, где имелось несколько детей (2 и более), рецидивирование наступало на 12% раньше, чем в семьях с одним ребёнком [393]. Доказательство фекально-орального пути передачи нашло отражение в работах по обследованию пациентов, которые проживали в длительном тесном контакте, и, как правило, одинаковые штаммы выделялись у детей, которые находились в одной комнате [380, 826] и у супружеских пар [380, 538]. Также доказательством этого пути передачи стали исследования взрослых

индивидуумов в закрытых коллективах ( воинские подразделения, экипажи кораблей и т.д.), где длительный срок все члены этих коллективов пользуются общими столовыми принадлежностями и санузлами, что приводит к быстрому массовому инфицированию [12, 17, 51, 77, 138, 212, 380]. Так, при проведении нами исследований по скорости заражения НР-инфекцией выясняется, что скорость заражения зависит от пространства, в котором проживают члены коллектива (таблица 1, таблица 2).

Таблица 1

Сроки появления патологического симптома «изжога» во время прохождения воинской службы у больных с подтверждённым хроническим гастритом типа В ( на примере 176 обследований)

Сроки появления симптома ( в месяцах)	Пациенты, болевшие хроническим гастритом до службы в армии		Пациенты, не болевшие хроническим гастритом до службы в армии	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
0 - 1,0	78	100	-	-
1,1 - 2,0	-	-	-	-
2,1 - 3,0	-	-	-	-
3,1 - 4,0	-	-	-	-
4,1 - 5,0	-	-	10	10,2
5,1 - 6,0	-	-	31	31,6
6,1 - 7,0	-	-	43	43,9
7,1 - 8,0	-	-	14	14,3

Пациентов, которые страдали хроническим гастритом ещё до прохождения воинской службы, изжога начинала беспокоить через 0,03 – 0,19 мес ( в среднем – через  $0,08 \pm 0,11$  мес), в то время как у особ, которые до

службы были здоровы, изжога появлялась через 4,5 – 8 мес (в среднем – через  $6,6 \pm 0,13$  мес).

Таблица 2

Сроки появления патологических симптомов во время первого рейса у моряков, которые болели хроническим гастритом до начала своей трудовой деятельности, и у моряков, которые были здоровы.

Название патологического симптома	Болевшие хроническим гастритом до начала рейса			Здоровые до начала рейса		
	Время появления симптома $M \pm m$ (мес)	Количество пациентов	%	Время появления симптома $M \pm m$ (мес)	Количество пациентов	%
1.Изжога	$0,3 \pm 0,11$	24	100	$4,3 \pm 0,4$	20	100
2.Отрыжка	$2,5 \pm 0,8$	12	50	-	-	-
3.Боль	$4,4 \pm 1,8$	7	29,2	-	-	-
4.Тошнота	-	-	-	-	-	-
5.Рвота	-	-	-	-	-	-
6.Метеоризм	-	-	-	-	-	-

У моряков, которые уже болели гастритом, изжога появилась во время пребывания в рейсе также быстро, как и у военнослужащих, в течении 0,5 мес - от 0,1 до 0,4 мес, что в среднем составило  $0,3 \pm 0,11$  мес, в то время как у первично заболевших моряков сроки появления данного симптома короче, чем у лиц, проходивших военную службу: сроки появления изжоги колебались от 3,5 до 6 мес (в среднем – через  $4,3 \pm 0,4$  мес) [10, 15, 34, 267]. Данные по возможности быстрого инфицирования в коллективах не могли не привлечь

внимание исследователей к изучению данного процесса в пределах семьи, где контакт между членами ещё более тесный.

Вопросы распространения инфекции в семьях поднимались многими исследователями разных стран [32, 380, 538, 721], описаны случаи высеваения идентичного штамма НР у всех членов семьи [380, 420]. В литературе появляются сообщения относительно роли конкретных членов семьи в распространении инфекции. Большинство авторов акцентируют внимание на роли НР-инфицированной матери в передаче инфекции в кругу семьи. Был описан случай наблюдения за недавно инфицированной матерью, которая за короткий промежуток времени заразила мужа и новорожденного ребёнка [380, 698]. Приведенные данные также свидетельствуют в пользу внутрисемейной передачи инфекции, причём фактором риска могли быть продукты питания и предметы обихода, учитывая тот факт, что максимальное значение при ведении домашнего хозяйства придаётся матери-хозяйке [380, 756]. Зафиксированы исследования, когда с целью предупреждения реинфекции осуществлялось проведение эрадикационной терапии всех инфицированных членов семьи, что дало значительно выше процент эрадикации [721]. Поэтому в будущем при решении проблемы борьбы с НР ключевой фигурой станет именно семейный врач, который курирует всю семью и первый сталкивается с данной патологией [23, 197].

Кроме семейного фактора, на распространённость хеликобактериоза огромное влияние оказывает социально-экономические условия проживания детей. Исследователями многих стран наглядно показана прямая зависимость инфицированности детского населения от общего экономического уровня развития страны, соблюдения санитарно-гигиенических норм: чем выше социальный уровень жизни населения, тем ниже инфицированность. В 1994 г. американскими исследователями было показано, что НР практически не определяется в семьях, годовой доход которых превышает 70 тыс. долларов.

Бразильские учёные доказали, что в семьях, где проживает более 1 человека в комнате и годовой доход на члена семьи составляет меньше 5 тыс. долларов США обсеменённость НР достигает 96,7% [380]. Так, степень обсеменённости НР-инфекцией у детей школьного возраста в среднем составила 4,2% в Бельгии, 28,9% в Италии, 56% на островах Океании, 80,6% в Бенине, 84% в Индии, в странах Восточной Европы – от 63% в Чехии до 96% в Албании. В России уровень инфицированности детей определяется в пределах 60 – 70 %. Причём этнический фактор не играет практически никакой роли, на что указывают многочисленные исследования, сравнивающие обсеменённость НР детей одной национальности, но проживающих в разных странах. Так, у детей – турков, проживающих на юге Турции и в Германии, уровень обсеменённости соответственно составил 72% и 64% [393]. Тибетские беженцы старше 40 лет, живущие около 20 лет в Индии, менее заражены НР, чем их младшие соплеменники [274]. Большие популяционные исследования, которые были проведены в Канаде, Швеции, Японии, показали прямую зависимость социально-экономических факторов и частоту инфицированности НР, обосновали возможность считать эту проблему социальной в пределах одной страны [380].

Однако не во всех случаях зафиксирована передача бактерий даже при длительном тесном сосуществовании: так был описан случай наблюдения за НР-позитивной бельгийской матерью, которая не заразила своего младенца в течении года [438]. Как видно, другие факторы также играют роль как в предотвращении, так и в способствовании заражению НР. В литературе описано выявление специфичного IgA в грудном молоке, который может быть фактором защиты против инфекции. Дети, которые были рождены НР-позитивными матерями с высокими титрами IgA в грудном молоке, заразились позднее, чем дети здоровых матерей [380, 809]. Снижение защитных сил организма может стать причиной активации НР. Например, уровень витамина С, который угнетает уреаэзную активность НР *in vitro*, был снижен как в плазме,



так и в желудочном соке пациентов, у которых после лечения эрадикация не наступила [759], что связано со свойством самой НР снижать внутрижелудочную концентрацию данного витамина-антиоксиданта [274].

Следует заметить, что отмечалось отставание физического развития у обследованных инфицированных детей по сравнению с неинфицированными одногодками [720]. К причинам, которые могут способствовать распространению НР-инфекции, относятся и быстрое прохождение пищи по пищеварительному тракту и (или) низкий уровень кислотности у инфицированных пациентов. Бактерии НР были культивированы из кала детей с диареей (а значит быстрому прохождению пищи по пищеварительному тракту) и у взрослых с ахлоргидрией [809]. Исследованиями на животных доказано, что *Helicobacter mustelae* легче культивируется из кала хорьков после введения ингибиторов протонной помпы [520].

Инфекционная теория развития гастритов позволяет найти объяснение известным пикам заболеваемости в 3-4 и 7-8 лет, когда детей оформляют в детский сад и школу. Эти события резко расширяют сферу общения ребёнка, что увеличивает риск инфекционного заражения, в том числе и хеликобактериозом [274]. А.Г. Закомерный при массовом (1432 больных) эпидемиологическом обследовании показал, что подъём заболеваемости приходится на февраль-апрель, когда определяется максимальное снижение лизоцимной активности желудочного сока, в связи с чем слизистая желудка становится более уязвимой для микробов [274].

Одной из нерешённых задач остаётся установление механизма передачи инфекции между особями: фекально-оральный или орально-оральный? В пользу орально-орального механизма передачи свидетельствуют обследования китайских эмигрантов у Австралии, которые использовали общие палочки для еды и были значительно чаще инфицированы НР, чем автохтонные жители [469]. Исследования методом цепной полимеразной реакции (ПЦР) ДНК-НР

доказывают наличие инфекции в зубном налёте [712] и в слюне инфицированных пациентов [652], были так же описаны случаи высевания НР из зубного налёта. С другой стороны, следует отметить, что методом ПЦР был выявлен НР протеин у пациентов, которые не были инфицированными [723], а уреазный ген *C* в налёте зубов не выявлялся [428]. Поэтому нужно учитывать и возможность обсеменения оборудования для проведения ПЦР при подобных исследованиях.

Предположение вероятности передачи НР орально-оральным путём высказывается в публикациях результатов исследований, которые доказывают повышение риска инфицирования НР жён больных пептической язвой 12-перстной кишки, при этом частота инфицирования возросла соответственно времени совместного проживания [731]. Стоит отметить, что приблизительно половина обследованных инфицированных супружеских пар была инфицирована идентичным штаммом бактерий, выявленным у одного из больных партнёров [538]. Итальянские исследователи опубликовали в 1997 году результаты собственных исследований о распространённости НР-инфекции (по данным серологического тестирования) среди мужчин, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, серопозитивных на НР, одновременно с данными эндоскопического обследования этих супружеских пар в зависимости от гастроинтестинальных расстройств у них в течение 10 месяцев. Было установлено, что мужчины, болеющие язвенной болезнью 12-ти перстной кишки, в большинстве случаев серопозитивные на НР (98%), причём в 21% случаев эндоскопически у них также были выявлены дуоденальные язвы в фазе обострения, эрозии антрального отдела и дуодениты [183].

Однако встречаются публикации, которые противоречат гипотезе, что ротовая полость может быть одним из главных источников НР: результаты исследований итальянских учёных свидетельствуют о низком уровне инфицированности НР полости рта серопозитивных лиц (3,2%), а также о

наличии разных штаммов НР в полости рта и слизистой оболочке желудка у обследованных пациентов [652]. Кроме того, понятие “орально-оральный” путь передачи подразумевает постоянное пребывание НР на слизистой оболочке ротовой полости, т.е. наличие активных форм, способных к делению. Однако гистологическое строение слизистой этой анатомической области не подходит для развития S-образных форм, так как для этого необходима слизистая оболочка желудочного типа [281]. Также для развития активных форм нужен специфический газовый состав атмосферы: 5% кислорода, 5-10% углекислого газа, остальное – азот (для НР губительны как анаэробные условия, так и большой процент кислорода) [155], чего нельзя достичь из-за постоянной аэрации полости рта во время дыхания, речи и приёма пищи, а, следовательно, исключает возможность присутствия активных форм НР в полости рта, что было подтверждено и нашими исследованиями (таблица 3) [28, 33].

Таблица 3

Частота выявления различных форм бактериальной флоры полости рта у больных хроническим гастритом типа В (на примере 100 обследований)

Форма бактериальной флоры	Частота выявления (в %)
Диплококки	58
Тетракокки	34
Стафилококки	37
Стрептококки	15
Активные (S-образные) формы хеликобактерной инфекции	-

Другим возможным путём передачи НР-инфекции считают фекально-оральный. Действительно, инфекции с такой трансмиссией нередко встречаются в детском возрасте, когда как раз отмечается повышенная инфицированность НР, особенно в возрасте до 7 лет [380]. Некоторые

приведенные в литературе данные свидетельствуют в пользу этого механизма передачи: НР был высеян из фекалий [809], гены *saq-A* и *ure-A* были выявлены в кале инфицированных пациентов, а на основе результатов обследования китайских детей, проведенных в сельской местности [566], и взрослых в Италии [664], указывается на позитивную корреляцию НР-инфекции с вирусным гепатитом А, который, как известно, передается фекально-оральным путём [49]. На данный путь передачи хеликобактериоза указывает обнаружение НР в фекалиях детей, живущих в Африке [393]. Однако некоторые авторы отрицают значение фекально-орального пути передачи, исходя из данных экспериментальных работ на животных, в процессе которых не происходило заражение здоровых мышей от инфицированных, хотя фекально-оральный путь имел место в данном случае, так как у этих животных наблюдалась копрофагия [380].

Таким образом, все эти данные согласуются с представлением о НР-инфекции как об антропонозе [139]. Вместе с тем, опубликованы данные, которые не исключают возможности поступления НР из окружающей среды, в частности, из воды: микроорганизм остаётся жизнеспособным в кокковой форме в речной воде в течение года, а вегетативные формы – в течение 10 дней в холодной речной воде [720]. Так в Перу инфицированность населения, проживающего вдоль рек выше, чем в других районах страны [393]. Эпидемиологическими исследованиями доказано, что дети, которые пили воду из цистерн, и употребляли термически необработанные овощи, имели более высокий риск заражения, чем те, которые пили воду из-под крана. Однако высеять данный микроорганизм из воды никогда не удавалось [380]. Если это так, то постулат о принадлежности НР-инфекции к числу антропонозов следует пересмотреть. Но тогда возникает вопрос, а каким же образом столь прихотливый микроб может персистировать в окружающей среде? Одним из ответов на него может быть гипотеза о резервуаре НР [139].

В пользу возможной зоонотической трансмиссии указывают исследования, которые выявили повышенный уровень инфицированности у работников скотобоен, мясоперерабатывающих предприятий и ветеринаров, а также выявления НР у домашних котов. Моделью изучения путей трансмиссии хеликобактериоза может быть *Helicobacter heilmanii*. Недавно было установлен повышенный риск инфицирования *Helicobacter heilmanii* у пациентов, которые держали котов, собак, свиней [695]. Опубликованы данные современных исследований, которые признают домашних мух возможным фактором передачи инфекции [366, 542]. Однако эти гипотезы остаются противоречивыми [726].

Интересным является мнение, что инфекция может передаваться гастро-оральным путём через рвотные массы. Слизь в рвотных массах может быть фактором передачи НР. Повышенная частота инфицирования идентичными штаммами бактерий была отмечена у умственно отсталых детей с частым гастро-эзофагальным рефлюксом [826]. Отмечены случаи заражения при желудочных зондированиях плохо обработанными зондами [380], однако при применении современных методов дезинфекции данный путь передачи легко устраняется (например, использование дезсредства «Korsolex plus» фирмы «Боде») [162].

### **1. 3. Морфобиохимическая характеристика *Helicobacter pylori***

НР представляют собой грамотрицательные неспорообразующие подвижные бактерии длиной от 2 до 6,5 мкм и шириной 0,5 – 1,5 мкм, S-образной и U-образной формы, покрытые гладкой оболочкой [139], имеющие на одном конце 2 – 5 тонких жгутиков длиной 5 – 10 мкм, которые позволяют им передвигаться спиральными движениями в слое слизи, покрывающей слизистую оболочку желудка (СОЖ). Жгутики покрыты чехлами, заканчиваются колбовидными утолщениями. У некоторых штаммов могут быть жгутики без чехлов, а количество их может достигать 6 – 7 [81, 148, 152, 250,

367]. Клеточная стенка состоит из трёхслойной внешней мембраны, прилегающего к ней параплазматического пространства и трёхслойной цитоплазматической мембраны [115].

НР обладают необычайной подвижностью даже в той густой слизи, которая является для них средой обитания. Штаммы, не обладающие подвижностью, оказались менее вирулентными в модельных опытах на порослятах-гнотобионтах. Именно подвижность обеспечивает бактериям выживаемость в кислой среде и способность противостоять перистальтическим волнам в желудке [221]. Кроме подвижности, для укоренения их в организме большое значение имеют хемотаксис (основной хемоаттрактант – мочевины), наличие адгезина, ацидотолерантность и уреазы, которую имеют все штаммы, независимо от вирулентности или происхождения [139].

Вирулентные свойства НР могут быть разделены на несколько групп:

1) структурные и бактериальные факторы ( изогнутая “гельдинамическая” форма, жгутики, адгезины, липополисахариды, морфологическая трансформация в кокковидную форму);

2) внеклеточные бактериальные факторы (каталаза, гемолизин, уреазы, глюкосульфатаза, протеазы, фосфолипаза, ингибирующий HCl-секрецию протеин, альдегиддегидрогеназа, вакуолизирующий цитотоксин, щелочная фосфатаза, оксидаза, супероксиддисмутаза);

3) индукция, активация или стимуляция клеточных продуктов ( индукция фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, активности прокоагулянтов, стимуляция интерлейкинов и фактора некроза опухолей-альфа), выработки активного окислительного метаболита, активация цитохрома P 450);

4) индукция аутоиммунных реакций (наличие общих эпитопов со слизистой оболочкой желудка)[ 317].

Как правило, НР локализуются на поверхности эпителиальной выстилки в толще слизи или под ней и в глубине желудочных ямок [220]. НР покрыты гликокаликсом, в состав которого входят углеводородсодержащие полимеры,

необходимые для адгезии НР на поверхности эпителиоцитов [367, 570]. Гликосульфатазная активность НР снижает вязкость слизи, а протеазная и фосфолипазная активность способствует нарушению целостности слоя надэпителиальной слизи [317]. Повреждение муцина и изменение реологических параметров слизи нарушают защитные свойства бикарбонатно-слизистого барьера и способствуют развитию деструктивно-пролиферативных изменений в эпителиоцитах [220]. Изогнутая форма и жгутики также облегчают проникновение НР в слизистую оболочку желудка, к которой микроорганизм обладает тропизмом [317]. Тесный контакт бактерий с поверхностью эпителиоцитов желудка не безразличен для последних. В местах адгезии НР происходит деполимеризация одного из компонентов цитоскелета – микрофиламентов (актиновых нитей), в результате чего поверхность поражённой клетки желудочного эпителия утрачивает свою микроворсинчатую структуру, плазмолемма приподнимается над поверхностью клеток, образуя подобие небольших подставок, или площадок, получивших в литературе название *adherence pedestals* (адгезионные пьедесталы) или «контактные площадки», при этом полностью повторяя контуры бактерии, как бы обволакивая её [220, 317]. Наиболее прочно НР связываются с определённым субстратом на поверхности эпителиоцитов в антруме желудка – с экстрактом глицеролипидов (сульфатированным алкилацил-глицеролипидом), выполняющим, как полагают, роль специфического рецептора для НР, что объясняет их сродство к пилороантральному отделу СОЖ [367, 605]. В свою очередь, ультраструктура самих НР, адгезированных к повреждённым и интактным эпителиальным клеткам, значительно отличается. Наиболее изменены те из них, которые прикреплены к поверхности альтерированных эпителиоцитов. В этом случае нарушается упорядоченная структура их нуклеоида и в цитоплазме образуются крупные вакуоли, что указывает на расстройство метаболизма в прокариотических клетках. Следовательно, не

только бактерии влияют на клетки слизистой желудка, но и сами эпителиоциты с их микроокружением могут повреждать НР [ 221].

Факторами, повреждающими слизистую оболочку, являются продукты, вырабатываемые НР: цитотоксин (S), реактивный окислительный метаболит, этанол, ацетальдегид, аммиак, высокотоксический лизолецитин (образуется из жирных кислот фосфолипидов клеточных мембран и лецитина желчи под воздействием фосфолипазы) [317]. Несомненно, повреждают слизистую оболочку желудка стимулированные НР клеточные факторы иммунного ответа, в частности нейтрофильные гранулоциты, миеломоцитарные клетки, а также лимфоциты, в том числе сенсibilизированные к “кишечному” антигену. Появление этих клеток в участках скопления микробов объясняют хемотаксической реакцией на так называемый вакуольный токсин НР, который и сам является причиной вакуольной дегенерации и гибели клеток [274].

Наиболее благоприятна для роста и размножения НР температура среды 37-42°С и рН 4,0 – 6,0, но они выживают и при рН 2,0 [367]. Важным условием существования НР является разность рН внутри и снаружи бактерий не менее 1,4 единицы, что формирует электрохимический градиент, необходимый для синтеза молекул АТФ и жизнедеятельности бактерий. Внутри бактериальной клетки рН равно 8-8,4, а снаружи, благодаря уреазной активности, поддерживается в пределах от 4 до 7. Если рН в желудке выше 7, электрохимический градиент не достигает нужной величины, и бактерия прекращает своё существование. Этот механизм может объяснять, почему при атрофии слизистой оболочки бактерии поднимаются в тело желудка, где расположена основная масса париетальных клеток, вырабатывающих кислоту. **Если же кислотность очень низкая, НР поселяется в самих париетальных клетках, поскольку отсутствие кислоты для них губительно[250].**

Кроме вегетативных спиралевидных форм НР существуют округлые формы, сходные с кокками. Отмечено, что бактериальные клетки стареющих культур



утрачивают типичную спиралевидную форму и трансформируются в кокковидную (так называемый 1-й тип). То же наблюдается при неблагоприятных условиях среды обитания (изменение температуры и pH среды, её осмолярности) и назначении антибактериальных средств (2-й тип). Кокковидные формы 2-го типа теряют свою ферментативную активность и репродуктивную способность, у них редуцируется обмен веществ, что создаёт благоприятные условия для их сохранения в кишечнике и во внешней среде, откуда они могут передаваться людям фекально-оральным путём. Попав в подходящие условия, они могут вновь трансформироваться в спиралевидные вегетативные формы НР и вновь колонизировать слизистую оболочку [99, 219, 361, 367, 671]. Чтобы доказать правомерность таких суждений, следует воспользоваться уникальными возможностями, которые предоставляет патология человека. Речь идёт о гетеротопии слизистой оболочки желудка в тонкой (меккелев дивертикул) и толстой кишках. В ряде случаев в этих участках удаётся найти картину «гастрита» и НР [ 63 ]. Характерным является то, что все кокковидные формы могут терять свою уреазную активность, поэтому при их диагностике уреазным тестом можно получить ложноотрицательные результаты [115].

НР является микроаэрофильной, оксидаза- и каталазаположительной бактерией. В отличие от большинства *Campylobacter*, НР не восстанавливают нитраты, не гидролизуют гиппураты, устойчивы к действию налидиксовой кислоты и содержит большое количество уреазы [81, 161]. Уреаза расщепляет мочевины, которая входит в состав почти всех продуктов питания, на аммиак и  $\text{CO}_2$  [115]. Благодаря этим процессам вокруг бактерий образуется защитное микроокружение в виде облачка ионов аммония, которые связывают  $\text{H}^+$ , обеспечивая тем самым защиту от повреждающего действия хлористоводородной кислоты [157, 284, 361, 413 ]. Помимо уреазы, НР вырабатывают и другие ферменты: цитохромоксидазу, протеазу-муциназу, оксидазу, щелочную фосфатазу, гамма-глутаминтрансферазу, фосфолипазы А и

C, эстеразу, декарбоксилазу, аминопептидазу, редуктазу, цитопатогенный энзим (гемолизин), а также липид А и цитотоксины. Иными словами, НР имеют практически все ферментные системы, требуемые для полноценного метаболизма в естественных экологических нишах и экспериментальных условиях [221].

Долгое время считалось, что НР не утилизирует углеводы. Однако в дальнейшем выяснилось, что единственный сахар, который НР всё же использует – глюкоза, метаболизм которой осуществляется не только путём гликолиза, но также за счёт окисления, что для микроаэрофилов не характерно. Кроме того, у этого микроба обнаружены ферменты гексомонофосфатного шунта, необходимые для образования нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и таких коферментов, как НАД и НАДФ. Пируват – конечный продукт гликолиза и окислительного пути Энтера-Дудороват, в зависимости от условий культивирования НР, служит источником лактата, ацетата, формиата, этанола, сукцината и аланина. Образование двух последних представляет особый интерес, так как указывает на наличие у НР ферментов цикла Кребса и на участие пирувата в обмене белков. Однако, по-видимому, синтезом аланина, а возможно также аспарагиновой и глутаминовой кислот, дело и ограничивается. Поэтому для роста и размножения НР нуждается в ряде готовых аминокислот, в частности, в аргинине, гистидине, изолейцине, лейцине, метионине, фенилаланине, валине, а иногда и серине. Учитывая ограниченные возможности данного микроорганизма в использовании углеводов, важно подчеркнуть, что готовые аминокислоты требуются НР не только для синтеза белков, но и как основной источник энергии [165].

Подобно другим организмам НР нуждается в железе. Для этой цели он образует сидерохром, обладающий высоким сродством к железу и образующий с ним водорастворимый комплекс. Сидерохром выделяется в окружающую среду, где и происходит захват ионов Fe(II). Затем этот комплекс поступает в

клетку. При избытке железа в среде ионы железа откладываются в цитоплазме в виде кристаллов, образуемых ими с белком ферритином (Pfr), причём железо выступает в роли индуктора Ptr. Наоборот, когда железа клетке не хватает, происходит его высвобождение из ферритиновых кристаллов. Для координации всех этих процессов НР обладает регуляторным белком Fur [165].

Особый интерес представляет выделение НР цитотоксинов, которые являются ответственными за разрушение клеток желудочного эпителия. Весьма активными считаются токсины у штаммов, которые в составе наружной мембраны имеют протеин с молекулярной массой 120 kD [152]. Среди других факторов вирулентности рассматривается также липополисахарид, действующее начало которого – липид А, сходен с таковым других грамотрицательных микроорганизмов. Попадая в системный кровоток, токсический липид А вызывает целый ряд неспецифических реакций, развивающихся с участием вторичных мессенджеров (интерлейкинов, опухоленекротизирующего фактора, метаболитов арахидоновой кислоты и т.д.) [221]. НР обладают и ещё одним защитным механизмом – они вырабатывают большое количество интрацеллюлярной каталазы и экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы [115]. Супероксиддисмутаза, препятствующая фагоцитозу, нейтрализует  $H_2O_2$  в фагоцитарных вакуолях, предохраняя тем самым микроорганизм от действия метаболитов реактивного кислорода [65, 307] Защищает НР от разрушения хлористоводородной кислотой и расположение бактерий под слоем слизи, где рН приближается к нейтральному [171, 367, 659, 785].

Многие исследователи обращают внимание на некоторые ферменты НР, мишенью действия которых являются мембраны эпителиоцитов и слизь, покрывающая слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом главная роль отводится муцину, образующему водонерастворимое покрытие внутренней поверхности желудка, и который в вязкой растворимой

форме содержится в его просвете. Защитные свойства слизистой тесно связаны с высокомолекулярными гликопротеинами, обеспечивающими вязкость, высокую адгезивность и формирование водонерастворимых, высокоэластичных гелей. В свою очередь, гель может выполнять свою функцию лишь при постоянном поступлении в него бикарбонатов, выделяющихся эпителием желудка и двенадцатиперстной кишки. Это функциональное образование получило специальное название – “бикарбонатно-слизистый барьер”, или “предэпителиальная защита”[221].

НР обладают высокой подвижностью и инвазивностью в слизистых и париетальных клетках, располагаясь параллельно тяжам мукопротеина, преимущественно в области межклеточных контактов эпителиоцитов и в пристеночной слизи. Именно здесь имеются необходимые для НР мочевины, гемин и другие метаболиты, которые подвергаются деструкции под воздействием ферментов, продуцируемых НР, что приводит к разрушению плотных контактов между клетками. Вырабатываемая хеликобактерной инфекцией протеаза ( муциназа) оказывает разрушительное действие на гликопротеины желудочной слизи (муцин разрушается до глутамата, аспарата и серина), обуславливая дезинтеграцию её полимерных структур, снижение вязкости слизи, протеолитический разрыв слизистого слоя и ослабления его барьерной функции [96, 152, 276, 281, 313, 323, 367]. Однако некоторые авторы отвергают гипотезу о деградации желудочной слизи у НР-позитивных больных, считая, что вязкость слизи у них достоверно выше, чем у пациентов, излеченных от этой инфекции [367, 681].

Другим ферментом является липаза, объектом действия которой в первую очередь являются фосфолипиды мембран эпителиоцитов. Это может привести к образованию в них дефектов и проникновению в цитоплазму различных веществ и самих микроорганизмов. Разрушение фосфолипидов

может быть 2 типов: ферментативное и связанное с чрезмерным образованием перекисей липидов (перекисное окисление).

Ферментативное разрушение, вызываемое в основном фосфолипазами НР, приводит к повреждению плазмалеммы в одном из её участков. Так, образующаяся фосфолипаза А<sub>2</sub> гидролизует эфирные связи жирных кислот, в результате чего выделяются ненасыщенная жирная кислота и лизолецитин, обладающий выраженным мембранотоксическим действием. Другая фосфолипаза – фосфолипаза С вызывает гидролиз глицерофосфатной связи с образованием диглицерида и фосфорилхолина, которые обладают гемолитической активностью [221].

Выделяемый во время ферментации аммиак угнетает митохондриальное окисление, замедляет клеточную репродукцию и оказывает прямое цитотоксическое действие [213, 241, 313]. НР способствует образованию мощного медиатора воспаления – фактора агрегации тромбоцитов, который вызывает нарушение кровоснабжения, ишемию и эрозию слизистой оболочки [140, 318]. С помощью электронной микроскопии удалось установить три возможных способа контакта НР с СОЖ: наличие их в толще слизи в непосредственном контакте с поверхностью эпителиоцитов, проникновение НР в межклеточные пространства, прикрепление НР к погибающим эпителиальным клеткам. Полагают, что это различные стадии развития патологического процесса, характерные для хронической НР-инфекции. Ультраструктурные изменения поверхностного эпителия наблюдаются также при отсутствии непосредственного контакта с НР, что свидетельствует о своеобразном «дистантном» действии этих микробов на эпителиоциты [367, 459, 491].

**Описаны случаи проникновения НР в париетальные клетки желудочных желез. Этому способствует то, что аммиак, окружающий НР, вызывает «париетально-клеточную недостаточность» и транзиторную**

гипохлоргидрию. Гипохлоргидрию, развивающуюся при хроническом гастрите типа В, можно объяснить проникновением НР во внутриклеточные секреторные каналцы париетальных клеток с последующим воздействием бактерии на органеллы цитоплазмы с помощью различных факторов вирулентности [220]. Эти данные не противоречат известной чувствительности *Helicobacter pylori* к HCl. Дело в том, что париетальные клетки обладают своего рода функциональной мозаичностью: часть их пребывает в активной стадии, часть – в стадии покоя, о чём можно судить по их ультраструктуре. НР находят только в покоящихся клетках, и только в них выявляются дистрофические изменения, в развитии которых основную роль играет не уреазы, а вырабатываемые НР цитотоксины. Эта концепция кажется вполне правдоподобной, хотя и остаётся не совсем понятным, как удаётся НР добраться до таких покоящихся париетальных клеток по просвету железы, мимо активных клеток, вырабатывающих HCl. По-видимому, НР проходят этот путь, лишённый спасительной для них слизи, под защитой продуктов расщепления мочевины, нейтрализующих HCl. Кроме того, уреазы, вырабатываемая НР, может повреждать межклеточные контакты, что приводит к обратной диффузии  $H^+$ , кислотность при этом в просвете желез снижается, что позволяет бактерии добраться до покоящейся клетки и укрыться в её канальце [63] (рисунок 1). Кроме того, НР продуцирует видоспецифический белок, влияющий на специфические рецепторы париетальных клеток и ингибирующий секрецию соляной кислоты [ 220, 367, 462, 815]. В результате у больных гастритом, вызванным НР, даже если он развивается на фоне синдрома Золлингера-Эллисона (т.е. с чрезвычайно высоким уровнем желудочной секреции), выявляется гипохлоргидрия [220].

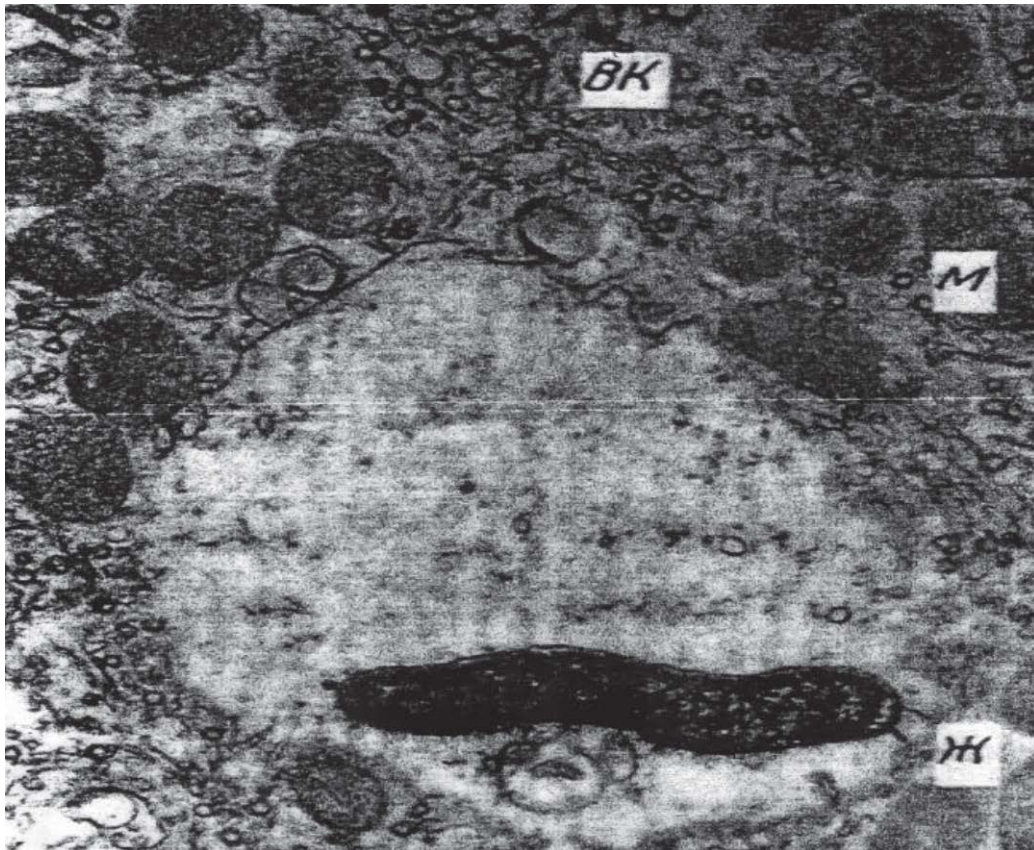


Рис. 1. *Helicobacter pylori* в париетальной клетке. Справа видны жгутики – Ж, митохондрии – М, внутриклеточный каналец – ВК.

В мукоидных клетках бактерии разрушают гранулы муцина и плотные межклеточные контакты, проникают в цитоплазму и вскоре оказываются в составе вторичных лизосом. Нередко обнаруживаются признаки вакуольной дистрофии и отёк, а в поздних стадиях – некроз и слипчивание клеток. В случае деструкции плазмолеммы мукоцитов гранулы слизи выявляются лежащими среди клеток эпителия и бактерий, при этом гранулы напоминают коккоподобную флору [220].

Главные (зимогенные) клетки, секретирующие пепсиноген, также вовлекаются в процесс при гастропатогенном действии НР, что было установлено в клинике и эксперименте. У больных повышается содержание пепсиногена, а при ультраструктурном изучении биоптатов в главных клетках наблюдаются признаки их высокой секреторной активности. Проведение антихеликобактерной терапии приводило к санации и снижению концентрации

пепсиногена до нормальных величин. Стимулирующее влияние НР на секрецию главных клеток было доказано и в опытах *in vitro*. Считают, что это может быть связано с увеличением массы самих клеток, усилением их функции и повышением проницаемости мембран [220].

Изменение проницаемости мембран при хроническом гастрите, по-видимому, способствует не только внутриэпителиальному проникновению бактерий, но и дальнейшему продвижению их в направлении базальной мембраны. Ещё недавно считалось, что НР не могут проникать в подэпителиальное пространство, однако в ряде публикаций описывается феномен присутствия отдельных бактерий и их небольших скоплений в собственной пластинке СОЖ, а не только в компартменте «слизь – эпителий» [220, 367, 406].

НР инфекция способна инактивировать лизоцим и интерцид (бактерицидный компонент человеческого лейкоцитарного интерферона). Уже определена экспрессия и пенетрантность антилизоцимной (АЛА) и антиинтерцидной активностей. Широкое распространение АЛА среди клинических изолянтов хеликобактерий, а также связь с воспалительными изменениями в биоптатах подтверждает ведущую роль этого микроорганизма в патогенезе поражений слизистой оболочки желудка [175].

НР активно влияет на продолжительность жизни клеток. В настоящее время сложилось представление о том, что в любой клетке многоклеточного организма заложена определённая генетическая программа, обуславливающая её естественную гибель. Открытие феномена самоликвидации клеток животных и человека сопоставимо с такими открытиями биологической науки, как, например, открытие клеточного цикла. Оно позволило по-новому взглянуть на механизмы поддержания клеточного гомеостаза не только в различные периоды онтогенеза, но и во время развития многих патологических состояний. Феномен самоликвидации клеток получил название «апоптоз» (J.Kerr et al.,



1972) [175]. Термин “апоптоз” – неологизм, образованный соединением двух греческих слов и соответствует выражению “осенний листопад” [ 66, 155]. Динамика изменений клеток при апоптозе в настоящее время изучена достаточно подробно. Вначале происходит конденсация хроматина у ядерной мембраны, затем наступает разрушение ДНК между нуклеосомами, фрагментация ядер, и клетка распадается на своеобразные апоптозные тельца, содержащие частицы хроматина и конденсированные, но сохранённые органеллы. Дальнейшая судьба их известна: они либо выталкиваются на поверхность слизистой оболочки, либо захватываются макрофагами (профессиональными фагоцитами) или полупрофессионалами – соседними эпителиальными клетками [155, 746].

Апоптозу принадлежит важнейшая роль и в норме, и в патологии. Прежде всего это эмбриогенез, при котором клеток производится намного больше, чем потребуется. Давно известно, что “лишние” клетки погибают, происходит это путём апоптоза, который включает биологические часы (программированная смерть клеток) и этим осуществляется ремоделирование тканей. Хорошо известно, что во всех слизистых оболочках, в том числе и в слизистой оболочке желудка, идёт активное обновление клеток. Достаточно сказать, что в желудке каждую минуту погибает около полумиллиона эпителиоцитов и столько же приходит им на смену. Образуются они в особых герминативных зонах, где в клетках активно синтезируется ДНК, делятся, мигрируют по направлению к поверхности, а также вглубь желез, подвергаясь при этом дифференциации. Ещё недавно считалось, что клетки, завершив свой жизненный путь, отторгаются. Сейчас известно, что значительная часть клеток погибает на месте путём апоптоза [155, 560]. В норме сохраняется равновесие между новообразованием клеток (митоз) и гибелью их путём апоптоза. Преобладание (относительное или абсолютное ) апоптоза над митозом приводит к атрофии. Недостаточность апоптоза служит причиной гиперплазии и даже злокачественного роста [155, 599].

НР усиливает пролиферацию эпителия желудка. При хеликобактерном гастрите возрастает количество меченых клеток, расширяется пролиферативный компартмент. За счёт этого эпителиоциты не успевают дифференцироваться и на месте зрелых специализированных клеток оказываются молодые, не способные вырабатывать соляную кислоту и пепсиноген. В этом сущность морфогенеза хронического гастрита [ 155].

В нормальном желудке апоптозный индекс около 3%, при хеликобактерном гастрите он резко возрастает, апоптозы видны при этом не только на поверхности валиков, но и по всей длине желез. После эрадикации апоптозный индекс снижается до нормальных значений. НР могут индуцировать апоптоз по меньшей мере тремя путями. 1. Недавно было установлено, что введение в желудок крыс липополисахаридов НР резко – больше чем в 100 раз – усиливает апоптозную активность желудочного эпителия. 2. Апоптоз может индуцировать аммиак, образующийся при расщеплении мочевины уреазой НР. 3. НР сложным, но уже достаточно изученным путём вызывает лейкоцитарную инфильтрацию эпителия. Вырабатываемые лейкоцитами активные метаболиты кислорода и окислы азота – хорошо известные причины апоптоза [ 155, 558].

#### **1. 4. Доказательства роли *Helicobacter pylori* как возбудителя заболевания.**

При решении вопроса о роли микроорганизмов как возбудителей какого-либо заболевания принято ориентироваться на **триаду Генле-Коха**. **Первый постулат этой триады** гласит: микроб, предполагаемый в качестве возбудителя болезни, всегда должен обнаруживаться при данном заболевании, не выделяться при других заболеваниях и от здоровых людей. НР выявляются почти у всех больных с активным хроническим гастритом и очень редко их находят у здоровых [63]. **Второй постулат триады** требует, чтобы микроорганизм был получен в чистой культуре. Культура НР получена ещё в 1984 г., подробно описаны свойства микроорганизма [63]. **Третий постулат** гласит: чистая культура микроорганизма должна вызвать у экспериментальных

животных заболевание с клинической и патологоанатомической картиной, свойственной заболеванию человека. Это требование тоже было выполнено. Удалось заразить НР безмикробных мини-свиней и вызвать у них активный пилорический гастрит. Прямые доказательства патогенной роли НР получены при введении здоровому добровольцу (им был сам автор концепции В.Marshall) с гистологически нормальной слизистой оболочкой желудка  $10^9$  колониеобразующих единиц НР [216]. Через 8 суток у него развилась клиническая картина гастрита. В биоптате, полученном на 10-е сутки, обнаружен гастрит с лейкоцитарной инфильтрацией эпителия и утратой микроворсинок. Таким же путём был вызван и хронический гастрит с длительной персистенцией НР [63, 322, 441, 442].

В определённой мере поддерживает концепцию о патогенности НР и эффективность лечения активного гастрита антибиотиками, а также коллоидным препаратом висмута – Де-нолом. Под влиянием лечения вначале исчезают НР, а через 1 неделю восстанавливается ультраструктура эпителия и исчезает лейкоцитарная инфильтрация [63].

### **1. 5. Топография расселения *Helicobacter pylori* в желудочно-кишечном тракте человека.**

Топографически при инфицировании НР бактерии первоначально колонизируют антральный отдел желудка, но со временем отмечается их антрокардиальная экспансия – распространение на фундальный отдел желудка, которое обуславливает различные по площади охвата воспалением слизистой формы гастрита – от очагового до пангастрита. Обычно бактерии находятся в участках воспалительной реакции, тогда как соседние зоны заселены неравномерно. Концентрация их довольно высокая и на 1г ткани составляет  $10^2$  –  $10^5$  бактерий [221]. Учитывая тот факт, что для развития активных форм НР необходима только слизистая желудочного типа, то понятно, что в участках кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка НР никогда не

обнаруживают. По данным одних авторов, крайне редко выявляется присутствие бактерий в двенадцатиперстной кишки и только на участках слизистой с метаплазией по желудочному типу [375, 416, 443, 444]. По данным других исследователей наличие хронических НР-дуоденитов не такая уж и редкость [159].

Хронический НР-дуоденит выявляется у 8,3-28,6% гистологически обследованных лиц [159]. Распространённость НР-дуоденита зависит от региона или места проживания обследованных. Так, в Индии частота встречаемости хронического дуоденита, ассоциированного с НР на поверхности метаплазированной слизистой, по данным гистологических исследований составляет 8,3-10% [405], в Италии – 10,8-12,1% [807], на Тайване – 16% [578], в США – 15,6-17,1% [465, 824], в Российской Федерации – 23,1% [285], в Белоруссии – 28,6% [614].

Развитие НР-дуоденита, по мнению ряда исследователей, происходит вследствие «патогенетического каскада», инициируемого НР [159, 281]. Персистенция бактерий в антральном отделе желудка приводит к активному воспалению слизистой с усилением моторной функции желудка и сбросу кислого желудочного содержимого в ДПК. Гиперпродукция HCl связывается с активностью НР. НР стимулирует G-клетки, продуцирующие гастрин, при этом наибольший эффект вызывают так называемые вирулентные штаммы НР, которые продуцируют цитолитический (CagA) и вакуолизирующий (VacA) токсины. Это приводит к гиперсекреции HCl [281, 335]. «Защелачивание» ДПК сопровождается появлением в ней островков желудочной метаплазии. Это создаёт условия для заселения ДПК НР, так как она не может колонизировать нормальную дуоденальную слизистую [827]. Распространение желудочной метаплазии в ДПК в определённой степени зависит от персистенции НР в антральном отделе желудка и величины желудочной секреции HCl [609]. Эрадикация НР и подавление желудочной секреции в 66% случаев приводят к

уменьшению желудочной метаплазии в луковице ДПК. Вместе с тем, по данным M.Walker и соавт. [827], эрадикация НР способствует лишь уменьшению хронического воспалительного процесса в слизистой желудка и не влияет на распространённость желудочной метаплазии в ДПК.

При наличии предрасполагающих факторов ( наличие НР в слизистой желудка, кислая рН желудочного содержимого натошак, желудочная метаплазия слизистой ДПК) микроорганизмы могут распространяться из антрального отдела желудка на участки желудочной метаплазией эпителия луковицы ДПК, что в конечном счёте приводит к хроническому воспалению в этих областях [188, 190]. Ряд авторов гистологически обнаружили активный хронический дуоденит у всех больных, имеющих НР на метаплазированной слизистой луковицы ДПК [436, 578]. Воспалительный процесс в слизистой ДПК у пациентов с хроническим дуоденитом, ассоциированным с НР, по мнению некоторых авторов, представляет собой специфический высокодифференцированный гуморальный ответ на антигены НР . J. Crabtree и соавт. [480] показали, что секреция IgA- и IgG-антител к НР в биоптатах слизистой луковицы ДПК была значительно выше у пациентов с хроническим дуоденитом. При персистенции НР на метаплазированной слизистой ДПК не исключается развитие перекрёстных аутоиммунных реакций на антигены слизистой оболочки ДПК с выработкой антител к антигенам слизистой и появлением в крови IgG, способных инициировать расщепление белковых соединений [187].

## **ГЛАВА 2 РОЛЬ HELICOBACTER PYLORI В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.**

### **2. 1. Хронический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, и его место в классификации хронических гастритов**

Хронический гастрит (ХГ) по-прежнему занимает центральное место среди болезней желудка (80 - 85%). Как правило, он предшествует или сопутствует таким серьёзным по течению и прогнозу заболеваниям, как язвенная болезнь и рак желудка [312].

ХГ является понятием клинико-анатомическим, он характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки желудка, нарушением физиологической регенерации и прогрессирующей вследствие этого атрофией специализированного железистого эпителия с нарушением моторной, преимущественно секреторной, а также в ряде случаев и инкреторной функции желудка. Клинически ХГ – рецидивирующее заболевание с медленным прогрессированием; может протекать латентно либо проявляться синдромами желудочной или кишечной диспепсии, нередко на фоне неврастения или астенодепрессивных нарушений, обычно легко выраженных [312].

Слизистая оболочка здоровых людей наделена большими возможностями физиологической и репаративной регенерации в ответ на повреждение любого характера. Способность к обновлению, которое занимает от 3 до 6 дней, генетически обусловлена. Среди причин ХГ традиционно выделяют экзогенные – нарушение качественного и количественного состава пищи, режима и стереотипа питания; химические, механические и термические (горячие цеха) влияния; действие профессиональных вредностей (пары жирных кислот и щелочей, хлопковая, угольная, силикатная пыль и др.); злоупотребление алкоголем и его суррогатами (цитотоксическое действие), курение; некоторые лекарственные воздействия (нестероидные противовоспалительные средства, препараты калия, некоторые антибиотики, наперстянка и др.); инфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и эндогенные – трудные для верификации висцеро-висцеральные влияния; обменно-эндокринные нарушения; тканевая гипоксия на фоне сердечной недостаточности, портальной гипертензии либо дефицита железа; аллергия различного рода, особенно часто пищевая. По-

видимому, в наше время крайне широкое использование населением непривычных импортных продуктов и напитков создаёт реальные предпосылки к резкому увеличению частоты аллергических гастритов как острых, так и хронических [312].

Общеизвестно, что в процессе регенерации слизистая оболочка желудка проходит две фазы: клеточной пролиферации и специализации, при которой эпителиальные клетки приобретают специфические функции. Все экзо- и эндогенные факторы отрицательно воздействуют преимущественно на вторую фазу, резко её подавляя. При этом пролиферация сохраняется, но развивающиеся неполноценные клетки неустойчивы к любым воздействиям, быстро гибнут, прогрессируют атрофические изменения слизистой оболочки желудка, что сопровождается падением секреторной активности слизистой оболочки в целом [312].

В связи с открытием НР и доказательством его роли в развитии гастродуоденальной патологии, возникла необходимость обновления классификации хронического гастрита (ХГ). Этому способствовало и повсеместное внедрение метода эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с морфологическим изучением материала биопсии, взятого под визуальным контролем из различных отделов желудка.

Первую попытку создать новую классификацию ХГ предприняли R.Strickland и J.Массау за 10 лет до открытия НР [364, 796]. Они выделили два типа ХГ: ХГ типа А – фундальный, аутоиммунный, атрофический, с секреторной недостаточностью и ХГ типа В – антральный, чаще поверхностный, реже – с очаговой (“лоскутной”) атрофией и сохранённой секреторной функцией, этиология которого оставалась неизвестной. После открытия НР в 1983 г. и установления их значения в этиологии и патогенезе ХГ типа В разделение ХГ на типы А и В нашло убедительное обоснование [364].

В 1989 г. M.Dixon [364, 498] расширил эту классификацию, выделив дополнительно ХГ типа С (от начальной буквы слова “chemical”: химически опосредованный ХГ), и придал ей характер этиологической и патогенетической: тип А (аутоиммунный), тип В (бактериальный – НР) и тип С (токсико-химический). Причём к ХГ типа С был отнесен главным образом рефлюкс-гастрит оперированного желудка (его культя), развивающийся под влиянием токсического воздействия забрасываемых в желудок жёлчных кислот и лизолецитина. В дальнейшем предложения по совершенствованию классификации ХГ исходили главным образом от немецких гастроэнтерологов, объединённых в Рабочую группу общества патологов [364, 567]. Помимо ХГ типов А, В и С, ими был выделен ХГ типа АВ (пангастрит) смешанного происхождения, который встречается преимущественно у пожилых людей.

1. ХГ типа А – аутоиммунное заболевание неясной природы, локализуется в фундальном отделе (тело и свод) желудка, антральный отдел при этом остаётся интактным. Он характеризуется появлением антител к обкладочным клеткам и гастромукопротеиду (внутренний фактор Кастла). Морфологически у подобных больных имеют место прогрессирующая атрофия желудочных желез, очаги кишечной метаплазии, а также незначительная лимфоплазмочитарная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки с гиперплазией G-клеток и повышением выделения гастрина. В функциональном отношении наблюдается разной степени выраженности секреторная недостаточность вплоть до ахилии. Этот вид ХГ часто сочетается с анемией Аддисона – Бирмера, любыми дисплазиями и раком желудка.

2. ХГ типа В, напротив, начинается нередко в молодые годы с поверхностных изменений слизистой оболочки в антральном отделе с последующим углублением морфологических изменений, нарастанием лимфоплазмочитарной инфильтрации в собственной пластинке, появлением фолликулов, нередко эрозий и кишечной метаплазии желудочного эпителия.



Эти изменения могут иметь двоякое продолжение. Один из вариантов – вовлечение в процесс двенадцатиперстной кишки с формированием (гастро)пилородуоденита. Второй – распространение воспалительных изменений в проксимальном направлении с постепенным переходом в так называемый АВ-гастрит. Именно при ХГ типа В в антральном отделе обнаруживают колонии *Helicobacter pylori*, которому многие исследователи придают этиологическую роль (хеликобактерный гастрит). НР вырабатывает ферменты и токсины, повреждающие слизистую оболочку и облегчающие воздействие других этиологических факторов (своего рода пермиссивное действие). Именно эта форма гастрита лежит, по мнению многих исследователей, в основе формирования ЯБ.

3.ХГ типа АВ – тотальный, или пангастрит. Эта форма чаще всего встречается у пожилых больных, многие годы страдавших гастритом типа В. Его развитие связано с экспансией ХГ типа В в антропокардиальном направлении с вовлечением в патологический процесс фундального отдела желудка и постепенным развитием атрофических изменений в нём и прогрессирующей секреторной недостаточности.

4.ХГ типа С (chemical) – по существу токсико-химическая форма. Он подразделяется на рефлюкс-гастрит, при котором имеет место дуодено-гастральный рефлюкс с постоянным забросом кишечного содержимого в просвет желудка вместе с желчью, богатой лизолецитином и жёлчными кислотами, оказывающими токсическое (мембранолитическое) воздействие на эпителиальные клетки, и медикаментозную форму (лекарства, профессиональные вредности, см. выше). При последней форме всегда поражается антральный отдел, а затем начинается антропроксимальная экспансия [312, 364].

Кроме того, они рекомендовали включить в классификацию ХГ такие формы, которые “не вписываются” в рамки ХГ типов А, В, АВ и С, - прежде

всего недавно описанный лимфоцитарный ХГ [364, 563], а также “особые формы” ХГ: гранулематозный, эозинофильный, радиационный и инфекционный (исключая НР-инфекцию). Немецкими патологами было рекомендовано при характеристике ХГ указывать степень плазмолимфоцитарной инфильтрации слизистой оболочки желудка (СОЖ) на основании морфологических данных (минимальная, незначительная, умеренная, выраженная), а также введено новое понятие “активность ХГ”, которая определяется присутствием в плазмолимфоцитарной инфильтрации СОЖ гранулоцитарного (нейтрофильного) компонента (при остром гастрите воспалительный инфильтрат состоит исключительно из этих клеток). Активность ХГ может быть трёх степеней или отсутствовать [364].

Лимфоцитарный ХГ – понятие сугубо морфологическое. Он характеризуется лимфоцитарной воспалительной инфильтрацией эпителия СОЖ (её ямок и валиков) межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ), число которых возрастает до 30 – 50 на 100 эпителиоцитов (в норме их в 10 раз меньше) с интраэпителиальным расположением лимфоцитов, появлением (в части случаев) эрозий и фовеолярной гиперплазии [364, 563]. Эндоскопически он обычно описывается как вариолоформный ХГ. Лимфоцитарный ХГ может поражать как тело, так и антральный отдел желудка, вовлекая в патологический процесс более 10% поверхностного эпителия и протекая в виде как активного, так и неактивного ХГ. Этиология лимфоцитарного ХГ остаётся неизвестной, но некоторые авторы [64, 563] рассматривают его развитие как результат иммунопатологической реакции на внедрение в СОЖ НР-инфекции.

При гранулематозном ХГ морфологически обнаруживают мелкие гранулёмы в собственной пластинке СОЖ, появление которых в большинстве случаев связано с саркоидозом или болезнью Крона («Крон-гастрит»), реже – с паразитарной инвазией или инородными телами в желудке [364, 567, 792]. Эозинофильный ХГ – редкая форма, развивающаяся при аллергических

заболеваниях и паразитозах, а радиационный ХГ – при лучевых поражениях. К инфекционному ХГ были отнесены формы ХГ, вызываемые различными инфекционными агентами (исключая НР-инфекцию), в частности гастроспириллами человека (*Gastrospirillum hominis*) и цитомегаловирусами (*Citomegalovirus*) [364, 534, 662]. При этом у больных появляются боли в эпигастральной области, рвота после приёма пищи, а при ЭГДС отмечается гиперемия и отёк СОЖ, особенно в области тела и свода желудка. Диагноз подтверждается при биопсии СОЖ и вирусологическом исследовании, а лечение нуклеозидом ганцикловиром по 250 мг/сут в части случаев приводит к излечению [534].

Важнейшей частью классификации является морфологический диагноз ХГ, который вначале должен быть описательным, а затем по возможности этиологическим или патогенетическим. Морфологически предлагается различать атрофический ХГ, который может протекать с частичной или полной атрофией и идентифицируется почти исключительно с ХГ типа А (аутоиммунный, фундальный), характеризующийся наличием антител к париетальным клеткам желудочных желез и внутреннему фактору Кастла, чем объясняется частота его сочетания с мегалобластной (пернициозной) анемией. Среди других морфологических форм указываются поверхностный, интерстициальный ХГ и ХГ с кишечной метаплазией (тонкокишечной – полной или неполной и толстокишечной) [364].

В “Сиднейской системе”, принятой на IX Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее (Австралия) в 1990 г. [697], по существу заимствованы основные принципы и положения классификации ХГ, предложенные немецкими авторами (этиологический, топографический и морфологический) с некоторыми изменениями и дополнениями. Основные разделы “Сиднейской системы” получили грамматические обозначения частей слова: префикс, корень (ядро) и суффикс.

В «Сиднейской системе» нет деления ХГ на типы А, В, АВ и С, несмотря на то, что эти классификационные термины очень удобны, легко запоминаются и ассоциируются с конкретными формами ХГ, в связи с чем получили признание и быстрое распространение не только среди научных работников, но и среди практических врачей. Ссылки авторов «Сиднейской системы» на условность, «искусственность» деления ХГ на типы по мнению ряда авторов представляются надуманными [364]. В первом разделе «Сиднейской системы» («префикс») указывается этиология ХГ (если она известна) или его патогенез (НР-инфекция, рефлюкс желчи, аутоиммунный механизм). В этом же разделе перечисляются «особые формы» ХГ: эозинофильный, лимфоцитарный, гранулематозный, радиационный и инфекционный (исключая НР-инфекцию). Во втором разделе («корень, или ядро») даётся топографоморфологическая характеристика ХГ: локализация процесса (антральный, фундальный, тотальный – пангастрит) и морфологическая сущность его (поверхностный, интерстициальный, атрофический, а также ХГ с кишечной метаплазией – тонко- или толстокишечной). В третьем разделе («суффикс») представлены специфические морфологические особенности ХГ: характеристика воспалительного процесса (минимальный, незначительный, умеренный, выраженный) – по степени плазмолимфоцитарной инфильтрации СОЖ; активность ХГ – по присутствию и выраженности гранулоцитарного (нейтрофильного) компонента в воспалительной клеточной инфильтрации СОЖ (отсутствует; лёгкая – I, средняя – II и высокая – III) и, наконец, по наличию и степени колонизации СОЖ НР (отсутствуют; лёгкая, средняя, высокая) [364].

Функциональная характеристика ХГ в «Сиднейской системе» не предусмотрена: её авторы считают, что выраженность атрофического процесса в СОЖ ( по данным морфологического исследования) должна коррелировать со степенью секреторной недостаточности. Однако это не всегда так, поскольку атрофический процесс, локализуясь в разных отделах желудка, может иметь

очаговый («гнездный», «мозаичный»), а не диффузный характер. По мнению ряда авторов, функциональный раздел классификации ХГ абсолютно необходим, поскольку степень секреторной недостаточности с большой достоверностью отражает распространённость и глубину атрофического процесса в фундальном отделе желудка. С этой целью рекомендуется определять максимальную кислотную продукцию (МКП) в ответ на пентагастриновую стимуляцию (6 мкг/кг массы тела) с последующим вычислением массы обкладочных клеток (МОК). При этом исходят из того, что 1 млрд обкладочных клеток при максимальной стимуляции вырабатывает за 1 час 23 ммоль хлористоводородной кислоты, а её часовой дебит у здоровых мужчин и женщин составляет 22 – 29 ммоль (МОК 0,96 – 1,26 млрд) и 16 – 21 ммоль (0,69 – 0,91 млрд) соответственно. Определив МКП в ответ на пентагастриновый тест и вычислив МОК у конкретного больного ХГ, можно при сопоставлении этих показателей с нормой установить (в процентах) выраженность и распространённость атрофического процесса в СОЖ. Поэтому было предложено дополнить «Сиднейскую систему» ещё одним разделом: функциональной характеристикой ХГ и, следуя за её авторами, назвать его грамматическим термином «флексия». Кроме того, было сочтено целесообразным восстановить деление ХГ на типы А, В, АВ и С, а также включить в качестве возможного этиологического фактора ХГ типа С (токсико-химического) действие некоторых лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты и др.) и профессиональных токсических веществ (пары жирных кислот и щелочей, продукты синтетической химии и т.п.) [362, 364].

Были проведены гистоморфологические, электронно-микроскопическое и гистоэнзимологическое исследование СОЖ при разных формах хронических гастродуоденитов: ХПГД – предъязвенном состоянии, ХВГД – вторичном, сопровождающем заболевания панкреатобилиарной системы, и хроническом атрофическом гастрите – ХАГ (гастродуодените).

В результате гистоморфологического исследования установлено, что при ХПГД в СОЖ наблюдались очаговые деструктивные изменения. Местами однослойный эпителий был набухшим, цитоплазма клеток резко просветлена, ядра деформированы. В других местах покровный эпителий десквамирован и перемешан со слизью. В теле и шейке фундальных желез париетальные и главные клетки подвергались деструктивным изменениям, нередко они отторгались в просвет железы, что приводило к закупорке выводных протоков последней.

При электронно – микроскопическом исследовании в СОЖ больных с ХПГД выявлено, что наиболее глубокие изменения в клетках покровного эпителия наступали в энергосинтезирующих и секреторных структурах. Во многих митохондриях изменения развивались по схеме: набухание, очаговое просветление матрикса, фрагментация, гомогенизация и формирование миелиновых фигур. Наряду с этим активировался процесс формирования секреторных гранул, что сопровождалось увеличением числа незрелых гранул даже в апикальных отделах. В гранулах мукоидных клеток наблюдалась дегенерация белкового секрета. При ХПГД в СОЖ во всех зонах желез было обнаружено много париетальных клеток в состоянии повышенной функциональной активности. Одни из них находились в синтетической фазе, другие активно секретировали. Большое количество клеток находилось в стадии незавершённой дифференциации. При этом увеличивалось количество вторичных лизосом и миелиновых фигур даже в молодых париетальных клетках, находящихся в герменативной зоне. Наряду с этим даже в молодых париетальных клетках были обнаружены признаки преждевременной инволюции отдельных органоидов, в частности митохондрий. Менее изменёнными были главные клетки. В большинстве случаев они были функционально активны, имели хорошо развитый гранулярный ретикулум, большое число секреторных гранул, митохондрий. Такие клетки можно было отнести к зрелым, завершившим дифференциацию, но наряду с ними

появлялись молодые и зрелые главные клетки на уровне шейки и тела желез, в которых выявлялись признаки дегенерации митохондрий, миелинизация секреторных гранул и матрикса цитоплазмы, нарушение процессов дифференциации [304].

В цитоплазме эндокринных клеток было много зрелых гранул в стадии дезагрегации и митохондрий, что свидетельствовало об их функциональной активности. В венозных отделах капилляров наблюдалось тромбообразование, а некоторые артериальные отделы заустевали, что свидетельствовало о нарушении микроциркуляции в СОЖ. В лаброцитах (тучных клетках), выявлявшихся значительно чаще, чем в норме, содержалось много зрелых гранул и многие из них подвергались дегрануляции, т.е. активно секретировали. Нервные окончания содержали в небольшом количестве плотные адренергические гранулы в состоянии дезагрегации и в значительном количестве светлые холинергические пузырьки, что свидетельствовало о преобладании парасимпатической импульсации. Структуры некоторых нервных окончаний подвергались дегенерации: разрушались мембраны пузырьков, гомогенизировались пре- и постсинаптические волокна мембран. Однако данные изменения были менее выражены, чем при ЯБ. При ХПГД увеличивалось количество коллагеновых волокон в соединительнотканых прослойках. В СОЖ на покровных эпителиоцитах часто встречались бактерии в состоянии деления, похожие на *Helicobacter pylori* [304].

Данные гистоэнзимологических исследований при ХПГД подтвердили результаты ультраструктурного анализа о наличии гипоксии, нарушении микроциркуляции и резистентности СОЖ. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохромоксидазы (ЦХО) была умеренно ослаблена при некотором увеличении лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в париетальных клетках. Активность ферментов стенки капилляров магний-зависимой АТФ-азы и щелочной фосфатазы (ЩФ) была сниженной. Активность лизосомальных ферментов

(Арс и креатинофосфокиназы) усиливалась в теле и особенно в дне фундальных желез [304].

Таким образом, при ХПГД (предязвенном состоянии) в СОЖ развивались субмикроскопические, гистоморфологические и гистоэнзимологические изменения, по характеру и направленности подобные описанным при язве двенадцатиперстной кишки и желудка [304].

При гистоморфологическом исследовании СОЖ больных с ХАГ(гастродуоденитом) чаще определялись деструктивные изменения не только в париетальных клетках, но и в главных. Во многих железах преобладали слизистые клетки, тогда как париетальные и главные обнаруживались значительно реже; разрасталась соединительная ткань, что приводило к истончению СОЖ, т.е. при ХАГ(гастродуодените) наблюдалась тенденция к ослизнению, что выражалось в образовании слизеобразных структур (кишечных, псевдопилорических, кистозных).

Данные электронно–микроскопических исследований свидетельствовали об инволютивных изменениях в клетках и снижении их секреторной активности. Уменьшалось количество париетальных клеток, изменялась их внутриорганойдная структура, в некоторых митохондриях определялись единичные кристы, центральная часть их была пустой, что свидетельствовало о деструктивных изменениях энергетического аппарата, ответственного за продукцию хлористоводородной кислоты. В главных клетках наблюдалось уменьшение количества секреторных гранул и профилей шероховатой эндоплазматической сети, что свидетельствовало о снижении пепсинообразующей функции, отмечался процесс “мукоидизации” главных клеток, т.е. содержание наряду с пепсиногеновыми гранул мукоидного типа. Часть венозных и артериальных капилляров запустевала. Встречающиеся нервные окончания смешанного типа были обычной структуры. При гистоэнзимологическом исследовании выявлено незначительное усиление



лизосомальных ферментов КФ на фоне резкого угнетения ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи: СДГ, ЦХО, и снижение активности сосудистых ферментов: магнийзависимой АТФ-азы. На фоне инволютивных изменений при ХАГ (гастродуодените) наблюдалось разрастание соединительной ткани [304].

Анализ гистологических препаратов при ХВГД показал наличие минимальных деструктивных изменений. Изменения СОЖ при электронномикроскопическом исследовании зависели главным образом от кислотообразующей функции желудка: с сохранённой – ультраструктура СОЖ почти не отличалась от СОЖ здоровых, за исключением дистрофических изменений покровных эпителиоцитов. На фоне сниженной кислотообразующей функции желудка наблюдались нерезко выраженные инволютивные изменения. Данные гистоэнзимологических исследований не отличались значительными отклонениями от СОЖ здоровых [304].

Данные ультраструктурные, гистоморфологические и гистоэнзимологические изменения слизистой оболочки желудка с нашей точки зрения отражают как стадийность развития хронического гастрита (гастродуоденита) типа В, так и влияние различных факторов на жизнедеятельность НР. При ХПГД НР-инфекция постоянно присутствует на СОЖ, воздействуя продолжительное время на слизистую своими цитотоксинами и токсичными продуктами жизнедеятельности, в частности, аммиаком, что и приводит к выраженным изменениям структуры СОЖ. Данные по ХАГ (гастродуодениту) являются следствием продолжительного патологического процесса, тянувшегося десятилетиями и приведшего к дистрофическим изменениям слизистой, ставшей непригодной для дальнейшей жизнедеятельности НР-инфекции [32]. Данные по ХВГД отражают влияние такого неблагоприятного для активных форм НР фактора, как желчь, которая попадает в полость желудка при дуоденогастральном рефлюксе, часто сопровождающем заболевания панкреатобилиарной системы [7]. Периодическая

санация слизистой желудка желчью не позволяет активной форме НР длительно воздействовать на СОЖ, что и нашло отражение в минимальных деструктивных изменениях. Но наибольший интерес представляет ХПГД, который при определённых ситуациях может трансформироваться в язвенную болезнь.

## 2. 2. История изучения язвенной болезни и её эпидемиология

Язвенная болезнь – распространённое заболевание, которое поражало население Земли ещё с древних времён, на что указывает изучение древнеегипетских мумий, у которых находили признаки данной болезни. На возможность возникновения гастродуоденальных изъязвлений указывали в своих трудах Гиппократ, Гален, Цельс, Авиценна и рекомендовали для лечения их клинических проявлений пудру из кораллов, не зная о том, что около 3% этой пудры составляют простагландины. В 1586 году итальянец Марсело Донатус произвёл вскрытие трупа и описал язву желудка, а примерно через 100 лет, в 1688 году Джон ван Мюре сделал первый доклад о дуоденальной язве. Ещё примерно через 100 лет, в 18-м веке А.Морганьи описал полную морфологическую картину язвы желудка, а в известный парижский хирург Ж. Крювелье, обобщив в 1829-35гг. свои многолетние наблюдения за больными, дал первое описание клиники язвы [195, 286] (рисунок 2).

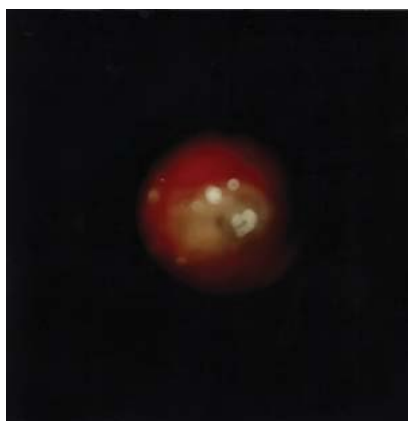


Рис.2. Язва луковицы 12-ти перстной кишки в активной фазе.

Данной патологией в наше время в разных странах в течение жизни страдает от 10 до 20 % всего взрослого населения [281, 285], а у 15% больных возникают различные осложнения, требующие хирургического вмешательства [242]. У людей пожилого и старческого возраста ЯБ встречается в 19,4-39,3% случаев, а у 10-15% больных этого возраста данное заболевание осложняется кровотечением [287]. В последнее десятилетие отмечено возрастание распространённости ЯБ ДПК у детей в 2-2,5 раза, а также учащение её рецидивирования и различных осложнений [360]. В США язвенной болезнью страдают 20 млн человек, из которых около 100 000 в год производится операция, 6 000 умирают от осложнений [290]. В России в настоящее время с диагнозом ЯБ под диспансерным наблюдением находится около 3 млн человек, из которых каждый десятый был оперирован. От осложнений, связанных с неадекватным лечением язвенной болезни, в России ежегодно умирает около 6000 человек трудоспособного возраста [125, 199, 356]. На Украине более чем у 4 млн. больных диагностирована ЯБ, из них более 30000 ежегодно оперируют [224]. Послеоперационная летальность составляет 5-8 %, а у 15 – 20% оперированных развиваются так называемые болезни оперированного желудка (БОЖ) [1].

### **2.3. Характеристика осложнений язвенной болезни**

Применение современных противоязвенных препаратов существенно не снижает частоту осложнений язв. Отмена приёма  $H_2$ -блокаторов и блокаторов протонной помпы ведёт к рецидиву язвы у 10% больных в течение 1 мес и приближается к 100% через 18 мес, у половины из них возникают тяжёлые осложнения – перфорация, кровотечение, стеноз, в связи с чем значительная часть пациентов нуждается в оперативном лечении [205, 210, 269]. За последние годы частота перфораций возросла в 3 раза, кровотечений – в 5 раз [185]. Несмотря на введение стандартов медикаментозного лечения, от последствий неадекватного лечения этого заболевания умирает около 6000 человек в год.

Последнее десятилетие характеризуется резким снижением частоты плановых операций (более чем в 2 раза), ростом числа экстренных операций по поводу перфоративной (в 2 раза) и кровоточащей (в 3 раза) язвы, а также повышением летальности за этот срок на 20-25%. Как оказалось, современные методы консервативного лечения не снижают частоту развития осложнений язвенной болезни, а лишь отодвигают их на более старший возраст. В возрастной группе старше 65 лет хирурги сталкиваются исключительно с осложнёнными формами язвенной болезни, что, несомненно, ухудшает результаты оперативного лечения [91].

Среди осложнений ЯБ гастродуоденальные кровотечения (ГДК) встречаются наиболее часто и составляют 16,6 – 18,2% [57, 291]. Нежелательно стабильным остаётся уровень летальности, который колеблется около 10% [105, 141, 275] (рисунок 3).

Рис.3. Язва луковицы 12-ти перстной кишки в активной фазе, осложнённая кровотечением.

Факторы риска острого кровотечения при ЯБ изучены недостаточно. Среди факторов, способствующих кровотечению, называют алкоголь, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты, септицемию, травму [82]. Острое гастродуоденальное кровотечение язвенной этиологии сопровождается различными нарушениями гомеостаз, степень выраженности которых зависит от ряда факторов: степени кровопотери, длительности и интенсивности кровотечения, компенсаторных возможностей организма [355]. Особенности клинического течения этих кровотечений являются не только их рецидивирующий характер (30 – 40%), непредсказуемость по срокам возникновения и тяжести рецидивов, но и тенденция к спонтанным остановкам геморрагий, которая наблюдается у 80% больных [387]. Хирургическая помощь больным с продолжающимся

кровотечением язвенной этиологии сопровождается послеоперационной летальностью, которая колеблется по данным разных авторов от 17,2% [382] до 44-50% [337].

Особую группу больных с ГДК составляют пациенты пожилого и старческого возраста, число которых за последнее время значительно возросло. Удельный вес этого контингента больных в общей структуре пациентов с ГДК колеблется от 21,1 до 44%, а по некоторым данным достигает 83% [389, 458]. Общая летальность больных пожилого и старческого возраста при ГДК колеблется от 30 до 40% [204, 246, 458], а при операциях «на высоте» кровотечения и хирургических вмешательствах при рецидивирующих кровотечениях приближается к 55% [204]. Нельзя забывать о том, что тяжёлые сопутствующие заболевания у 58-93,5% этих больных не только ухудшают их состояние и повышают риск оперативного вмешательства, но и могут маскировать проявления ГДК, что приводит к неправильной врачебной тактике [389, 458].

Учитывая тот факт, что в последнее время отмечается рост заболеваний органов пищеварения в детском возрасте, наметилась так же тенденция к увеличению числа их осложнений. В последние годы очевидно нарастание частоты ЯБ, у некоторых детей протекающее с развитием таких осложнений, как перивисцериты, пенетрация, перфорация. Одним из тяжёлых осложнений, представляющих реальную угрозу для жизни больного ребёнка, являются желудочно-кишечные кровотечения [149]. Среди язвенных кровотечений доминируют кровотечения, возникшие у детей с ЯБ, главным образом с локализацией дефектов слизистой оболочки в двенадцатиперстной кишке. Желудочные кровотечения в детском возрасте относительно редки, поскольку ЯБЖ не свойственна детям [149]. Наследственная отягощённость определяется у большинства детей (70-80%) с язвенными кровотечениями, при этом помимо родителей гастроэнтерологическая патология также имеется у других

родственников. У детей с ЯБ ДПК длительность заболевания насчитывает 5 – 6 и даже 10 лет. Характерен возрастной диапазон возникновения кровотечений у детей. Язвенные кровотечения наблюдаются преимущественно у школьников 10 – 14 лет [149].

По данным различных авторов ГДК диагностируются и у новорожденных. Желудочно-кишечный тракт, даже у недоношенного ребёнка, производит впечатление относительно зрелого. Некоторые функции быстро развиваются в постнатальном периоде. Так, секреция соляной кислоты в желудке резко усиливается в первые 24 ч жизни, достигает пика в первые 10 дней жизни и снижается к 30-му дню жизни. У доношенного ребёнка уровень циркулирующего гастрина в 2 – 3 раза выше, чем у взрослого. Резистентность слизистой оболочки желудка снижается в результате гипоксии, нарушения кровообращения, стрессовых ситуаций, респираторного дистресс – синдрома. Острые язвы у новорожденных протекают очень тяжело, часто с массивной кровопотерей, летальность по данным литературы достигает 70% [345].

Перфорация гастродуоденальной язвы остаётся одним из наиболее распространённых и опасных осложнений ЯБ (10 – 15 %), причём примерно у 40 – 50 % больных она наступает на фоне бессимптомного течения заболевания или при стёртой клинической картине [321, 353]. Чаще перфорация возникает в трудоспособном возрасте (20 – 50 лет) [127], а среди лиц молодого возраста это число достигает 50 % [321]. Даже в экономически развитых странах, в которых за последние 20 – 30 лет отмечается значительное снижение заболеваемости ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, число операций по поводу осложнённых язв не только не уменьшается, но и, например при перфорации, растёт. Так, по данным R. Naaverstad и соавт. [378, 555], в одном из административных районов Норвегии с 1975 по 1989 гг. при снижении плановых операций по поводу ЯБ на 72% и частоты экстренных операций по поводу кровотечений на 35%, число операций по поводу перфоративных язв осталось практически на прежнем

уровне. По данным J. Jibril и соавт. [378, 598] в Шотландии с 1975 по 1990гг. ежегодное количество операций по поводу ЯБ ДПК снизилось на 80%. В то же время число перфоративных язв у женщин в возрасте старше 65 лет возросло на 93%. Перфорация острокровотоочащих гастродуоденальных язв является наиболее неблагоприятным сочетанием осложнений ЯБ, которая, как правило, протекает атипично и диагностируется с опозданием. Именно поэтому оперативные вмешательства нередко выполняются уже на фоне разлитого перитонита, что и приводит к высокой (44 – 71,2%) послеоперационной летальности [352].

По данным отечественных и зарубежных хирургов частота язвенного пилородуоденального стеноза (ЯПДС) варьирует от 10 до 63,5%, составляя в среднем 15-30% [203, 269]. Среди других осложнений ЯБ стеноз является показанием к хирургическому лечению у 45-84% больных. Летальность при хирургическом лечении ЯПДС в 1,5-2 раза выше, чем при неосложнённой дуоденальной язве (в среднем 4-5%), стеноз служит причиной смерти 11-13% умерших, страдающих ЯБ [269]. Процесс стенозирования развивается в следствии заживления язвенных дефектов грубым “красным” рубцом, формирующимся из соединительной ткани, что приводит к выраженной деформации луковицы ДПК (рисунки 4, 5).

Рис.4. Язва луковицы 12-ти перстной кишки в стадии заживления грубым “красным” рубцом.

Рис.5. Грубая рубцово-язвенная деформация луковицы 12-перстной кишки с переходом в стеноз выходного отдела луковицы.

#### **2. 4. Роль *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни**

Взгляды на этиологию и патогенез язвенной болезни (ЯБ) претерпевали постоянные изменения, которые отражались на способах лечения данной

патологии. Было предложено множество теорий язвообразования, основными из которых считаются: сосудистая теория Вирхова (1852г.) в соответствии с которой ишемию стенки желудка считали фактором язвообразования; механическая теория К.Ашоффа (1912г.), в основе которой лежало положение о локальном повреждении слизистой оболочки желудка; пептическая теория Бернарда (1856г.) и Квинке (1878г.), в которой предпочтение отдавали влиянию пепсина и хлористоводородной кислоты и утверждался тезис: “без кислоты нет язвы”; воспалительная теория Коньеджи (1925г.) с обоснованием гастрита как предъязвенного состояния; нейрорефлекторная теория Росли (1912 г.), в которой причиной язвообразования считали патологические висцеровисцеральные рефлексы; нейровегетативная теория Бергмана (1913г.), в соответствии с которой язву желудка считали следствием нарушения функции вегетативной нервной системы; нейротрофическая теория А.Д. Сперанского (1935г.); кортиковисцеральная теория К.М.Быкова, И.Т. Курцина (1948г.); теория стресса Г.Селье (1953г.), теория слизистого барьера Холландера (1954г.), согласно которой причиной образования язвы считали нарушение выработки слизи, её компонентов и сецернирующих их клеток. В дополнение к ним в последние годы получили признание теория обратной диффузии водородных ионов (Давенпорт, 1964-1968гг.), в соответствии с которой высокий градиент ионов водорода на границе со слизистой оболочкой оказывает на неё повреждающее действие; теория дуоденогастрального рефлюкса (D.J.Plessis, 1965 г.), обосновывающая детергентное действие желчи; теория венозного стаза (П.И. Норкунас, 1980г.). Обобщение этих теорий легло в основу концепции о хирургическом методе лечения как ведущем. 40-70-е годы XX века характеризовались как резекционный период хирургического лечения ЯБ ( операция направлена на устранение основного фактора язвообразования – гиперхлоргидрии). Однако высокая травматичность операции, большое число её модификаций без обоснования преимуществ того или иного метода обусловили большую частоту неудовлетворительных результатов лечения,



нередко со стойкой инвалидизацией больных. В дальнейшем были разработаны и внедрены органосохраняющие операции с ваготомией. Малая травматичность, быстрота выполнения позволили значительно снизить летальность и частоту возникновения послеоперационных осложнений [196]. В то же время после выполнения таких операций при ЯБ выявляются осложнения: постваготомные расстройства, деформация желудка “пропущенная” малигнизированная язва [88].

В понимании этиологии язвенной болезни (ЯБ) в последние годы произошли существенные изменения. Сформировался новый взгляд на этиологию данного заболевания в связи с открытием роли НР в развитии хронического гастрита (ХГ) типа В и последующей трансформации этого процесса в язвенную болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК)[155]. По данным мультицентровых исследований в разных странах, с персистенцией НР связано более 90-96,3 % ЯБ ДПК и более 60% ЯБЖ [192, 228, 269, 285]. Значительный вклад в изучение роли НР в этиологии и патогенезе ЯБ в России сделала школа П.Я.Григорьева [121, 122, 123, 124, 125], а в Украине активным сторонником данной концепции наиболее плодотворно работающим в этом направлении является В.Г.Передерий и его ученики [281, 282, 283, 284, 286].

За последние 10-15 лет представления о патогенезе ЯБ также претерпели существенные изменения. В качестве основного механизма её развития рассматриваются нарушения равновесия между факторами “агрессии”(кислотно-пептический фактор, желчь и панкреатический сок (следствие дуоденогастрального рефлюкса), нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, геликобактерная контаминация слизистой оболочки желудка) и факторами “защиты” слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки ( анатомический барьер, который состоит из клеток поверхностного эпителия, базальных мембран и системы

микроциркуляции слизистой оболочки, а также желудочное слизеобразование, активная секреция гидрокарбонатов, регенераторно-трофические процессы в слизистой оболочке, простагландины, местные иммунные механизмы)(«весы» Шея (1961 г.) [88, 279, 330](рисунок 6).

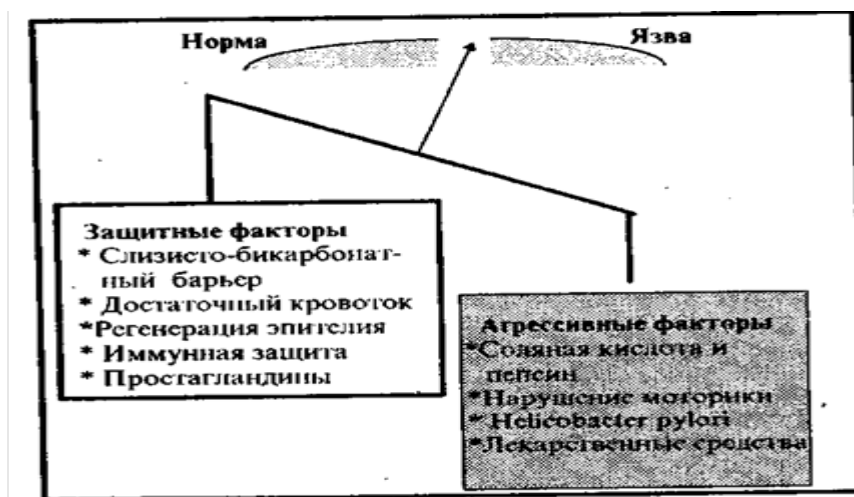


Рис.6. Соотношение факторов «агрессии» и «защиты» (весы Шея).

Что касается наследственной предрасположенности, то данное убеждение вызывает в последнее время большие сомнения, и, в частности, преобладание при ЯБ ДПК группы крови, соответствующей 0 (I) Rh (+), что подтверждается проведенными нами исследованиями на примере больных с деструктивными поражениями гастродуоденальной зоны, проживающих в Николаевской области (таблицы 4-8).

Таблица 4

Распределение групп крови и Rh-фактора у больных ЯБ ДПК

0 (I)				A (II)				B (III)				AB (IV)			
Rh		Все	%	Rh		Все	%	Rh		Все	%	Rh		Все	%
+	-			+	-			+	-			+	-		
60	13	73	34,8	67	10	77	36,7	37	6	43	20,4	17	-	17	8,1
Всего: Rh (+) – 181 больных (86,19%); Rh (-) – 29 больных (13,81%)															

Таблица 5

Распределение групп крови и Rh-фактора у больных ЯБЖ

0 (I)				A (II)				B (III)				AB (IV)			
Rh		Все го	%	Rh		Все го	%	Rh		Все го	%	Rh		Все го	%
+	-			+	-			+	-			+	-		
8	-	8	25,8	11	-	11	35,5	9	2	11	35,5	1	-	1	3,2
Всего: Rh (+) – 29 больных (93,55%); Rh (-) – 2 больных (6,45%)															

Таблица 6

Распределение групп крови и Rh-фактора у больных с эрозивным поражением луковицы 12-ти перстной кишки.

0 (I)				A (II)				B (III)				AB (IV)			
Rh		Все го	%	Rh		Все го	%	Rh		Все го	%	Rh		Все го	%
+	-			+	-			+	-			+	-		
82	10	92	34,8	90	15	105	39,8	39	10	49	18,6	18	-	18	6,8
Всего: Rh (+) – 229 больных (86,74%); Rh (-) – 35 больных (13,26%)															

Таблица 7

Распределение групп крови и Rh-фактора у пациентов обследованных групп (сводные данные, полученные при обследовании 505-ти больных)

0 (I)	A (II)	B (III)	AB (IV)
%	%	%	%
34,25	38,21	20,41	7,13
Всего: Rh (+) – 439 больных ( 86,93 %); Rh (-) - 66 больных ( 13,07%)			

Таблица 8

Распределение групп крови и Rh-фактора у жителей южно-восточной геногеографической зоны Украины (данные, полученные при обследовании 22213 доноров).

О (I) %	А (II) %	В (III) %	АВ (IV) %
33,21	37,84	20,94	8,0
Всего: Rh (+) - 18779 больных ( 84,54%); Rh (-) – 3434 больных ( 15,46 %)			

Фактически равное в процентном отношении распределение групп крови и Rh-фактора, преобладание А (II) группы крови и у обследованных больных, и у обследованного населения южно-восточной геногеографической зоны Украины, к которой относится и Николаевская область, свидетельствуют больше в пользу инфекционного начала заболевания, чем генетической предрасположенности, так как для хеликобактерной инфекции, как и для любой инфекции желудочно-кишечного тракта, при её распространении группа крови больного значения не имеет. Преобладание группы крови, соответствующей О(I) Rh (+), у больных ЯБ ДПК по данным зарубежных авторов, с нашей точки зрения, связано с преобладанием данной группы крови в той геногеографической зоне, где проводились исследования.

Прежде, чем говорить о воздействии факторов агрессии, следует дать характеристику факторов защиты. Способность слизистой оболочки предохранять клетки эпителия от гибели получила название “цитопротекция”. Выделяются разные звенья цитопротекции, включающие: антикислотный и антипепсиновый барьер, формируемый желудочной слизью и продукцией бикарбонатных ионов, секретируемых в слизь слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки; нормальную регенераторную активность

покровно-ямочного эпителия, обеспечивающую качественное замещение погибших клеток; кровотоков в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки; наличие в слизистой оболочке желудка веществ, обеспечивающих перечисленные протективные свойства (простагландины и др.) [122].

Ещё И.И. Павлов установил, что, помимо HCl и пепсина, слизистая оболочка желудка секретирует и бикарбонаты, однако их роль до последнего времени была неясна. Учёных в основном привлекал слизистый барьер и его защитная функция. Было установлено, что важную роль играют протеогликан и его полимерные формы, и что при ЯБ существенно меняется состав слизи (это касается, в частности, ряда компонентов – фукозы, фукогликопротеидов и др.). Однако сам по себе слизистый слой не способен защитить клетки эпителия от воздействия  $H^+$  и пепсина [122].

Нормальное функционирование клеток и протекание метаболических процессов в организме возможно лишь при постоянном кислотно-основном равновесии. Основную роль в сохранении слабощелочной реакции межклеточной жидкости играет гидрокарбонатный ион ( $HCO_3^-$ ), который участвует в формировании слизистого слоя, покрывающего все слизистые оболочки [236]. Не так давно путём экспериментов было доказано, что между просветом желудка и поверхностью клеток покровно-ямочного эпителия существует градиент pH, реализующийся в слое слизи и обусловленный секрецией бикарбонатов слизистой оболочкой желудка, которая обеспечивает на поверхности клеток pH 6,0 – 8,0 (Ross I.N. et al., 1981). Именно этот градиент препятствует повреждению клеток  $H^+$ , поскольку слизистый гель замедляет в несколько раз скорость обратной диффузии  $H^+$  (Pfeiffer C.J., 1981), и за это время бикарбонат-ион успевает нейтрализовать все ионы водорода, не давая им повреждать клетку. Таким образом, имеет смысл говорить о «слизисто-бикарбонатном барьере». Впервые это понятие было введено в 1982г. (Ress

W.D.W. et al., 1982). На протяжении последующих лет были выявлены существенные различия между секрецией бикарбонатов в желудке и двенадцатиперстной кишке, однако существуют и некоторые общие особенности [122].

Секреция бикарбонатов происходит одновременно с секрецией HCl. Образование соляной кислоты происходит в апикальной части обкладочных клеток из ионов водорода, образующихся в клетке, и ионов хлора, поступающих из крови. Одновременно в базальной части клетки образуется такое же количество  $\text{HCO}_3^-$ . На одну молекулу кислоты образуется такое же количество  $\text{HCO}_3^-$ . Последний выделяется в капиллярное русло околожелудочной сети и оттуда частично захватывается клетками эпителия, а затем секретирется в гидрокарбонатно-слизистый слой и просвет желудка. Оставшаяся часть  $\text{HCO}_3^-$  поступает в общий кровоток, вызывая ощелачивание крови. В просвет желудка и двенадцатиперстной кишки гидрокарбонат также транспортируется из притекающей крови [236]. Чем больше секретирется  $\text{H}^+$ , тем больше секретирется бикарбонатов, последнее также зависит от функции блуждающего нерва (Garner A. et al., 1983), хотя в отличие от кислотовыделения регуляция этого процесса зависит от  $M_1$  – холинорецептора. Поэтому интенсивно секретирующая слизистая оболочка более устойчива к различным повреждающим воздействиям, чем плохо секретирующая, именно вследствие более высокой секреции бикарбонатов, сопровождающей интенсивное секретообразование (Robert A., 1985) [122]. В желудке базальный уровень секреции бикарбонатов составляет 5 – 10 % от величины максимальной кислотной продукции (Flemstrom G., 1981). В то же время двенадцатиперстная кишка секретирует бикарбонатов в 2 – 6 раз больше, чем желудок [122, 235, 236]. В фундальном отделе желудка клетки секретируют бикарбонат-ион, образовавшийся в них самих в результате процессов метаболизма, поскольку их секреция блокируется полностью тканевыми ядами (Flemstrom G., 1977). Всё же бикарбонаты фундального отдела, по-видимому, в ощелачивающей функции

желудка большой роли не играют [122]. Транспорт  $\text{HCO}_3^-$  носит активный характер. В антральном отделе 30 – 40 % бикарбонатов поступает в просвет желудка из кровотока по межклеточным каналам или проходит через клетку, обмениваясь на ион  $\text{Cl}$  (Flemstrom G., 1982) [236], часть их синтезируется в клетке и зависит от функции карбоангидразы, что легко выявляется блокированием части секреции бикарбонатов ацетазоламидом (Flemstrom G., 1977). Секреция бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке напоминает таковую в антруме. Кроме того, бикарбонаты секретируются и поджелудочной железой, хотя вклад их в состав защитного барьера, как показывают исследования, невелик [122].

Однако регуляция секреции бикарбонатов значительно отличается от таковой  $\text{HCl}$ , поскольку не стимулируется гастрином, гистамином или цАМФ. Обнаружено, что адреналин подавляет секрецию бикарбонатов в желудке и усиливает её в двенадцатиперстной кишке. Опиаты, которые обнаруживают как в эндокринных клетках слизистых оболочек ЖКТ, так и в нервной ткани, не изменяют секрецию бикарбонатов в желудке, но стимулируют её в двенадцатиперстной кишке путём активизации обмена хлоридов на бикарбонаты [122].

Довольно широко изучается вопрос о влиянии простагландинов (ПГ) на секрецию бикарбонатов. Однако эти исследования осложняются тем, что слизистая оболочка синтезирует простагландины различных видов и классов, и, как оказалось, они выполняют далеко не одинаковые функции. Было показано, что простагландины усиливают транспорт бикарбонатов через клетку (Garner A. et al., 1981), а не вызывают повышение их продукции в клетке. Кроме того, например, простагландин  $\text{E}_2$ , не повышает секрецию бикарбонатов, а лишь поддерживает её базальный уровень, предупреждая его снижение под воздействием, в частности, нестероидных противовоспалительных препаратов (Ress W.D.W. et al., 1982). Простагландины являются также потенциальными

стимуляторами секреции бикарбонатов двенадцатиперстной кишкой, влияя на процессы внутриклеточного обмена веществ (Smeeton L. et al., 1983). Было доказано, что протективное действие ряда простагландинов связано с увеличением секреции бикарбонатов в желудке, что выражалось в повышении градиента рН в «слизисто-бикарбонатном барьере»(Flemstrom G., 1983). В то же время было установлено, что ряд простагландинов, обладающих выраженными протективными свойствами, не оказывали никакого влияния на секрецию бикарбонатов (Miller T.A., 1983)[122].

В свете инфекционной теории поражения гастродуоденальной зоны получили объяснение результаты исследования данного звена защитного механизма слизистой оболочки желудка. Раннее было неясно, почему уровень ПГЕ и ПГА в желудочном соке больных ХГ с пониженной кислотообразующей функцией желудка выше, чем у здоровых, и почему ремиссия при гиперацидном гастрите и ЯБ ДПК не сопровождалась выраженным снижением ПГЕ и ПГА. G. Oderta и соавт. показал, что уровень ПГЕ<sub>2</sub> в слизистой желудка выше при ассоциации поражения с НР; этот уровень существенно снижается при их исчезновении и обратно пропорционален толщине слоя слизистого геля [274]. При наличии НР у больных выявляются значительно более высокие концентрации простагландина I и простагландина I I и более низкое соотношение простагландин I / простагландин I I, чем при отсутствии этого возбудителя. А, как известно, простагландины обладают цитопротективными свойствами [317].

Таким образом, «слизисто-бикарбонатный барьер» представляет собой первую линию обороны против кислотно-пептического и других агрессивных факторов. Однако, когда барьер оказывается несостоятельным, происходит лизис клеток и тогда начинает играть важную роль репаративная регенерация слизистой оболочки. Единичная погибшая клетка замещается идентичными клетками, мигрирующими из интактного участка эпителия; если же дефект



достигает собственной пластинки слизистой оболочки, то он быстро замещается «наползанием» вновь образованных быстро делящихся клеток, которые закрывают дефект (Lacy E.R., 1984). Интересен и тот факт, что эта регенерация ускоряется выделением бикарбонатов из тканей и диффузией бикарбонатов через дефект в эпителии. Но регенерировавший эпителий не всегда идентичен погибшему, поскольку он, как правило, отличается меньшей степенью зрелости. Так, например, регенерировавший эпителий экспериментальных язв имеет дефицит таких важных ферментов, как чувствительная к бикарбонатам АТФаза и карбоангидраза (Stiel D. et al., 1983), которые в значительной степени отвечают за секрецию бикарбонатов клеткой. Известно также, что регенерировавший эпителий продуцирует слизь менее качественного состава с изменёнными физико-химическими свойствами. Кроме того, регенерация эпителия на фоне воспалительного процесса (гастрита, дуоденита) в значительной степени неполноценна. Представленная часть системы защиты слизистой оболочки выглядит достаточно слабой, и в таких условиях она должна повреждаться достаточно часто. В действительности так и происходит, верхние слои эпителия постоянно слущиваются, гибнут и замещаются новыми; чтобы понять сущность этого процесса, нужно осознать его как динамический. Однако не следует полагать, что возможности регенерации столь малы, что она может самопроизвольно устранять лишь поверхностные дефекты эпителия. Самопроизвольно рубцуются и достаточно глубокие язвы, и в этом убеждает и высокий процент рубцевания язв при использовании плацебо, и тот факт, что при вскрытии и при проведении эндоскопического обследования довольно часто обнаруживаются рубцы в желудке и рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки у людей, которые никогда не обращались по поводу язвенной болезни и не предъявляли жалоб [122].

Ещё в 1853 г. Вирхов выдвинул сосудистую теорию ЯБ, согласно которой последняя является следствием ишемии. Более чем через 100 лет эта теория

обрела новую жизнь. Достаточно хорошо известно, что кровоток непосредственно влияет на репаративные свойства слизистой оболочки, поскольку быстро делящийся эпителий требует большего количества кислорода и питательных веществ. Язвы, в краях которых снижена оксигенация вследствие уменьшения кровотока, заживают гораздо медленнее (Kamada T. et al., 1983). Кроме того, было установлено, что усиленный кровоток полностью снимает все повреждающие эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов, солей жёлчных кислот и HCl (Guth P.H., 1984), так как адекватный кровоток обеспечивает нормальное поступление в слизистую оболочку бикарбонатов, значительная часть которых не синтезируется в клетке, а проходит через неё транзитом или через межклеточные каналы из кровотока. Это подтверждалось внутривенным введением бикарбонатов, которое, которое предупреждало любые повреждения слизистой оболочки (Kivilaakso E., 1981). Все эти механизмы, лежащие в основе адаптивной цитопротекции, нарушаются только при одном патологическом процессе – воспалении, а при ЯБ любой локализации или эрозивных процессах всегда наблюдается воспаление слизистой оболочки различной степени активности, вызываемое НР-инфекцией [122].

Однако не все признают роль НР в этиологии ЯБ, их возражения сводятся к следующему: 1) язвенная болезнь развивается только у 1 из 8 инфицированных; 2) органосохраняющие операции ведут в большинстве наблюдений к ликвидации язвы, не оказывая существенного влияния на колонизацию слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки; 3) применение современных мощных антисекреторных препаратов ( $H_2$  – гистаминоблокаторов и др.) даёт очень высокий язвозаживляющий эффект, несмотря на сохранение НР в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки; 4) язвенной болезнью (особенно дуоденальной локализации) болеют преимущественно мужчины, в то время как частота колонизации слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с полом не связана; 5) НР наиболее часто обнаруживают у пожилых лиц,

в то время как ЯБ является привилегией молодых; б) ЯБ имеет полициклическое течение, причём язвы заживают при лечении, без лечения и даже вопреки лечению, несмотря на персистенцию НР в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки; 7) гиперсекреция соляной кислоты и пепсина может вызвать образование язвы и в отсутствие НР [298, 356].

К этому можно добавить, что инфекционная концепция этиологии ЯБ пока не может объяснить одиночности язвенного дефекта, смену рецидивов и ремиссий, сезонность обострений и другие явления [356]. Некоторые исследователи даже отрицают связь НР-инфекции с патологическими изменениями слизистой, отводя НР роль сапрофитов или вторичной инфекции [243, 356, 612].

Однако следующие факты подтверждают роль НР-инфекции в развитии язвы: 1) частое инфицирование НР у больных язвой; 2) при длительном наблюдении за НР-инфицированными пациентами язва развивается в группе НР-инфицированных значительно чаще, чем в группе неинфицированных; 3) при эрадикации НР наблюдается значительное снижение частоты рецидивов язвы – с 60-100 до менее чем 15% [356, 831].

Кроме того, наблюдения показывают, что даже у больных ЯБ ДПК имеются различные показатели кислотовыделения, укладывающихся в большом проценте случаев в рамки нормальных величин (Grossman M.I., 1980). У большинства практически здоровых людей выявлен такой же высокий уровень кислотообразования, какой наблюдается у страдающих ЯБ (Guerre J. et al., 1981). Также было обнаружено, что у практически здоровых людей 61,5% времени суток кислотообразование идёт непрерывно и имеется высокая гиперсекреция (Gaisberg U., 1981).а у значительной части больных ЯБ рН часто даже на протяжении всей ночи остаётся близким к нейтральному значению (Лея Ю.Я., 1987г.). Таким образом, факты непрерывного кислотообразования и



перстная кишка	55	19,3	103	36,2	61	21,4	42	14,7	24	8,4
Желудок	3	12,5	3	12,5	7	29,2	6	25	5	20,8
Анастомоз	-	-	1	7,2	3	21,4	3	21,4	7	50

Кроме того, эти противоречия отражаются на понимании клинических проявлений ЯБ. Так, такой типичный симптом, как изжога, трактуется всеми, как проявление гиперацидности, что при выявлении во время эндоскопического обследования ещё и язвенного дефекта даёт повод врачу сразу назначать больным препараты антисекреторных групп, даже не определив инструментально уровень желудочной секреции у пациента. Наши исследования не подтверждают это мнение (таблица 10)[40].

Таблица 10

Соотношение степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией и уровнем кислотности желудочного сока до и после лечения у больных хроническим гастритом типа В с симптомом «изжога» (на примере 62-х обследований).

Фаза патологического процесса	Уровень кислотности желудочного сока (УЕ) M ± m	Степень обсеменения слизистой желудка («+») M ± m	
		Антральный отдел желудка	Тело желудка
Активная фаза (до лечения)	11,3 ± 0,14	2,8 ± 0,13	2,4 ± 0,13
Фаза ремиссии (после лечения)	19,4 ± 0,13	1,4 ± 0,13	1,2 ± 0,13

\* УЕ - условные единицы: 1 УЕ соответствует 1 подуровню шкалы вычисления рН желудочного сока по методике Чернобрового В.Н., принимая анацидность за 0 ( 25 подуровней – 25 УЕ).

Как видно из данных этой таблицы, после лечения, когда уровень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией снижается, уровень кислотности повышается. Если до лечения уровень кислотности желудочного сока в пересчёте с УЕ в среднем соответствовал нормацидности селективной, то после курса лечения он соответствовал гиперацидности умеренной субтотальной, при этом изжога исчезла у 58-ми больных (93,5%), у которых достоверно снизился уровень обсеменения НР-инфекции. У 4-х больных (6,5%), у которых изжога не исчезла и после лечения, степень обсеменения НР-инфекцией не изменилась; эти больные имели уровень кислотности желудочного сока, который соответствовал нормацидности и гипоацидности умеренной. Это дало нам повод сделать вывод, что такой симптом как изжога является проявлением жизнедеятельности большой массы активной формы НР-инфекции и требует более детального изучения.

Считается, что НР разрушает защитный слой СОЖ, создавая эффект «протекающей крыши», формируя благоприятные условия для обратной диффузии ионов водорода, известного фактора язвообразования, и облегчая соляной кислоте и пепсину доступ к клеткам эпителия [543]. Более подробно этапность возникновения изменений под воздействием НР можно представить в следующем виде.

1. НР попадает в желудок, проникает под слой слизи и в глубь ямок в антропилорической зоне, где величина рН близка к нейтральному значению, адгезируется на клетки, а выделяемые бактерией токсины и  $\text{NH}_4^+$  разрушают их. Затем НР может проникать в межклеточные пространства и даже внутрь париетальных клеток, нарушая их жизнедеятельность.

2. Заражению подвергаются в интактном желудке преимущественно зоны с высокой ощелачивающей функцией, т.е. антропилорический отдел,

пилорический эпителий, гетеротопированный в двенадцатиперстную кишку, т.е. зоны, где в продукции бикарбонатов ведущее место принадлежит сосудистому звену.

3.Иммуногенез в слизистой оболочке желудка в ответ на внедрившуюся НР заключается в появлении плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулины различных классов, влияющих на структуру эпителия, а также в появлении инфильтрации полиморфноядерными нейтрофилами собственной пластинки слизистой оболочки (т.е. формируется классическая картина хронического гастрита типа В).

4.Нейтрофилы выделяют большое количество лейкотриена С<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), который является частью так называемой медленно реагирующей субстанции анафилаксии и обладает рядом свойств, напоминающих таковые гистамина, в том числе выраженным влиянием на сосудистый тонус, вызывающим резкий вазоспазм, результатом которого является нарушение трофики: снижение поступления в слизистую O<sub>2</sub>, питательных веществ и бикарбонатов. Кроме того, под влиянием фермента гаммаглутамилтранспептидазы, который в большом количестве выделяется НР, LTC<sub>4</sub> превращается в лейкотриен D<sub>4</sub>, превосходящий по активности своего предшественника в десятки и сотни раз.

5.Нарушение трофики приводит к несостоятельности “слизисто-бикарбонатного барьера”, которая в условиях даже нормосекреции HCl создаёт наилучшие условия для атаки слизистой агрессивным содержимым и ретродиффузии H<sup>+</sup>, а также для ухудшения физиологической репаративной регенерации, а это приводит к образованию эрозий и язв.

6.Длительное персистирование НР в слизистой оболочке ведёт к постоянному иммуногенезу в ней, приводящему к длительному нарушению трофики и постоянному повреждению эпителия, последствием чего является активация процессов пролиферации и их постепенное преобладание над процессами дифференцировки клеток эпителия. Это означает прогрессирование

хронического гастрита типа В и ведёт к медленному, некачественному рубцеванию язв и их рецидивированию, т.е. к хронизации процесса [122].

Большое значение в развитии ЯБ придаётся не только взаимоотношению факторов агрессии и защиты гастродуоденальной зоны, но и стрессу. Однако ЯБ развивается далеко не у всех людей с повышенным кислотообразованием и не у всех подвергшихся стрессу. По-видимому, имеют значение индивидуальные особенности организма, в зависимости от которых реализуется или не реализуется в виде язвенного процесса воздействие отрицательных факторов внешней среды. ЯБ ряд авторов рассматривают как болезнь адаптации, а процесс и уровень адаптации человека могут быть обусловлены как психофункциональными особенностями, так и состоянием энергетического обмена. Ф.З. Меерсон (1986) в качестве фундаментального звена адаптации организма к внешней среде рассматривает активацию митохондрий и увеличение мощности окислительного ресинтеза АТФ. Воздействия факторов внешней среды (особенно неблагоприятные и интенсивные) приводят к дефициту АТФ и активации гликолиза [344].

Особняком из всей ЯБ стоит ЯБ желудка (ЯБЖ). Ряд исследователей считают, что ЯБЖ – самостоятельное заболевание с характерным течением, особыми этиологическими факторами и патогетическими механизмами, которые достоверно отличаются от таковых при ЯБ ДПК и пептической язве гастроэнтероанастомоза. В многочисленных исследованиях гастроэнтерологов, физиологов и хирургов проводилось изучение причин язвообразования, созданы экспериментальные модели ЯБЖ. Тем не менее, многие вопросы этиологии и патогенеза не решены, отсутствует общепризнанная концепция образования язвы желудка [88, 411, 665].

При язве желудка определяется гастрит и в антральном отделе, и в теле желудка. В конечном итоге происходит атрофия и метаплазия с преобладанием кишечных клеток – кишечная метаплазия. Атрофия начинается в антральном



отделе, затем её очаги обнаруживают на передней и задней стенках тела желудка. Постепенно они увеличиваются в размере и сливаются, что приводит к прогрессирующему уменьшению зоны, секреторирующей кислоту, и граница между пилорическими железами смещается в проксимальном направлении [253].

В то же время НР-инфекцию обнаруживают у 70 – 100% больных ЯБЖ [243, 356, 612]. Частота инфицирования НР оказалась значительно выше при язве желудка I-го типа (58,3%) (язвы, локализующиеся проксимальнее (выше) угла желудка, без отчётливой выявляемой патологии двенадцатиперстной кишки, пилорической и препилорической зоны) и III-го типа (62,5%) (препилорические язвы, в том числе и в сочетании с патологией двенадцатиперстной кишки или язвой более проксимальной локализации), чем при язве желудка II-го типа (26,7%) (язвы проксимальнее угла желудка в сочетании с язвой или рубцово-язвенной деформацией двенадцатиперстной кишки или привратника), причём при I I типе язвы выявлен значительно более выраженный дуоденогастральный рефлюкс [303, 356]. Отмечается обратная зависимость между интенсивностью дуоденогастрального рефлюкса и частотой и интенсивностью контаминации НР в зависимости от степени угнетения кислотопродукции [356, 741, 758]. По другим данным, при дуоденогастральном рефлюксе НР выявлен у 91% больных, при отсутствии дуоденогастрального рефлюкса – у 41% больных, после эрадикации и при наблюдении в течение 6 мес отмечено значительное уменьшение выраженности дуоденогастрального рефлюкса [356, 629].

Если применение фармакологических средств позволило улучшить заживляемость язвы ДПК и увеличить частоту стойкой ремиссии, то консервативное лечение ЯБЖ, как правило, недостаточно эффективно. Увлечение консервативными способами лечения таких больных способствовало увеличению частоты появления гигантских и

малегнизированных язв, нередко в далеко зашедших стадиях, что стало поводом считать ЯБЖ заболеванием, требующим больше хирургического лечения [88, 133].

## **2. 5. Роль нейро-гормональной и гуморальных систем в этиологии и патогенезе язвенной болезни**

Вопрос о том, имеют ли ЯБЖ и ЯБ ДПК единый патогенез, до сих пор однозначно не решён. В этом свете изучение состояния нейрогуморальной регуляции функционального состояния желудка, трофики его слизистой оболочки, и, особенно, роль гипофизарно - гипоталамо – надпочечниковой системы в норме и при двух формах ЯБ представляют особый интерес. Ряд гипофизарных гормонов и гипоталамических пептидов обнаружен в эндокринных клетках желудка и тонкой кишки, доказана потенциальная способность каждой клетки многоклеточного организма образовывать регуляторные пептиды и нейроамины. При большинстве заболеваний органов пищеварения происходят изменения количества эндокринных клеток ЖКТ и, что особенно важно, меняются их количественные соотношения [214].

Понятие “физиологически активные пептиды” наполняется ныне всё более богатым содержанием. В каталоге 1993 г. швейцарской фирмы «Novobiochem» приведено 318 наименований групп биологически активных пептидов, активаторов, ингибиторов, отдельных субстанций. Этот список разительно отличается от аналогичных данных 5 – 7 –летней давности. Это один из многих примеров, свидетельствующих о сохраняющемся интересе к регуляторным пептидам, растущем уровне информации, который с каждым годом приобретает новые аспекты и распространяется от генной инженерии до лабораторного и клинического изучения высших форм поведения с одной стороны, и рассмотрения наиболее значимых форм патологии – с другой [113].

Работы И.П. Павлова по физиологии пищеварения дали мощный импульс к развитию исследований в области нервной и рефлекторной регуляции

пищеварительных желез и желудочно-кишечного тракта в целом. Открытие секретина У.Бейлиссом и Э.Старлингом определило другое магистральное направление – исследование гуморальных механизмов регуляции пищеварительных функций, в рамках которого сформировалось представление о регуляторных пептидах ЖКТ – гастроинтестинальных гормонах. Изучение нейрогенных и гуморальных механизмов регуляции эффектов пищеварительной системы получило своё логическое завершение в концепции нейрогуморальной регуляции, утверждающей взаимосвязь и единство нейрогенных и гуморальных факторов. Решающим для признания этой фундаментальной идеи явилось доказательство наличия аналогичных по структуре веществ пептидной природы как в эндокринных клетках ЖКТ, так и в нейронах энтеральной нервной системы [137, 265].

В ЖКТ к настоящему времени обнаружено более 20 нейропептидов и пептидных гормонов, продуцируемых соответственно нейронами и эндокринными клетками. По современным данным, в энтеральной (энтерометасимпатической) нервной системе насчитывается до  $10^8$  нейронов, имеющих различную нейрохимическую организацию. Наряду с ацетилхолином, серотонином, гистамином, ГАМК в них обнаружены такие пептиды, как холецистокинин, вещество P, энкефалины, гастриносвобождающий пептид, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), нейротензин, нейропептид Y, пептид N I и др. Диффузная эндокринная система ЖКТ насчитывает до 16 типов эндокринных клеток, продуцирующих такие гормональные вещества, как гастрин, секретин, холецистокинин, панкреатический полипептид, желудочный ингибирующий полипептид, инсулин, глюкагон, соматостатин, нейротензин, мотилин и ряд других веществ, некоторые из которых пока не идентифицированы [248, 265]. Гормоны ЖКТ являются линейными полипептидами и различаются длиной цепи, расположением аминокислот, пространственной конфигурацией [94].

Существует эмбриологическая общность морфологических, цитохимических, биохимических свойств клеток, вырабатывающих низкомолекулярные полипептидные гормоны. Кроме пищеварительной системы, они располагаются и в других системах. Эмбриологическая общность этих клеток заключается в происхождении их от нервного гребешка, эпидермальных и других меланобластов или аминзапасающих клеток мозгового вещества надпочечниковых желез, хотя расположенные в кишечнике клетки относятся к производным кишечного эпителия [94].

Система регуляции пищеварительных функций характеризуется многофакторностью, многовариантным, вероятностным характером ответов на те или иные физиологические стимулы, динамическим включением в реализацию управляющих воздействий различных комплексов регуляторных факторов соответственно текущей физиологической ситуации. Выяснение механизмов включения биологически активных веществ в физиологические реакции пищеварительной системы невозможно без установления характера влияния каждого конкретного вещества на эффекторные клетки. Вместе с тем этого, очевидно, недостаточно для оценки реальной роли того или иного нейромедиатора (нейромодулятора) или гормона в регуляторной системе ЖКТ. Необходимо выяснение взаимодействия, интеграции нейромедиаторных и гормональных факторов в процессе реализации управляющих воздействий на эффекторы пищеварительной системы [265].

Анализ имеющихся в настоящее время данных, касающихся структуры и функции энтеральной нервной и диффузной эндокринной систем, позволяет выделить в нейроэндокринной системе ЖКТ несколько основных типов функциональных связей. Нейромедиаторы, выделяющиеся из синаптических окончаний нейронов энтеральной нервной системы, оказывают своё воздействие на другие нейроны (межнейронные связи) или эффекторные клетки (нейроэффекторные связи). Кроме того, сигналы, формирующиеся в

энтеральной нервной системе, могут оказывать регуляторное воздействие и на эндокринные клетки. Примером такой функциональной связи может служить влияние холинергических нейронов на высвобождение гормона мотиллина и пептидергических нейронов, содержащих гастриносвобождающий пептид, на эндокринные клетки, продуцирующие гастрин и соматостатин [265].

Освобождающиеся из тех или иных клеток гормоны могут эндокринным или паракринным путём влиять не только на эффекторные клетки, но и на активность других эндокринных клеток. Так, секретин и глюкагон усиливают освобождение соматостатина из D-клеток антрального отдела желудка (эндокринное действие), а соматостатин в свою очередь тормозит секрецию гастрина, действуя на G-клетки паракринным путём. Кроме того, гастроинтестинальные гормоны могут оказывать влияние и на активность нейронов энтеральной нервной системы, как это имеет место в случае активации холецистокинином ингибиторных нейронов миентерального сплетения, опосредующих расслабление сфинктера Одди при действии этого гормона. Представленные функциональные связи отражают некоторые принципиально возможные механизмы интеграции нервных и эндокринных элементов ЖКТ. Функциональные системы, формирующиеся в процессе реализации управляющих воздействий на эффекторы, могут, по-видимому, включать в себя несколько звеньев, как нервных, так и эндокринных, которые и образуют соответствующие регуляторные контуры [265].

Характерной чертой указанных механизмов интеграции нервных и эндокринных элементов является их последовательное включение и воздействие на эффекторную клетку определённого (нейромедиатор или гормон) информационного сигнала. Вместе с тем в пищеварительной системе имеет место и другой механизм интеграции нейромедиаторных и гормональных факторов, которым является объединение двух или более информационных сигналов на одной и той же эффекторной клетке. Этот механизм интеграции

реализуется, в частности, в регуляции секреции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудочных желез, в котором участвуют нейромедиатор ацетилхолин, гормон гастрин и тканевой гормон гистамин. Установлено, что между ацетилхолином, гастрином и гистамином существуют отношения, характеризующиеся взаимным потенцированием эффектов стимуляции секреции кислоты. На париетальных клетках желудка обнаружены специфические рецепторы ко всем трём стимуляторам хлористоводородной кислоты. Согласно гипотезе “пермиссивного взаимодействия рецепторов”, в процессе регуляции функции париетальной клетки происходит взаимовлияние указанных рецепторов, причём связывание агониста с одним типом рецепторов вызывает изменение чувствительности рецепторов других типов к действию соответствующих агонистов [265].

Понять механизм интеграции нескольких нейромедиаторов и гормонов на одной эффекторной клетке, очевидно, невозможно без знания тех процессов, которые развёртываются на мембране и в клетке при действии на рецепторы нейромедиаторов и гормонов. По современным представлениям, активируемые ими рецепторные молекулы оказывают регулирующее влияние на ионные каналы, причём это воздействие может быть прямым, как в случае Н-холинорецепторов, или опосредованным (при активации М-холинорецепторов, гистаминовых рецепторов, альфа- и бета-адренорецепторов). В последнем случае активированные рецептирующие молекулы включают в действие внутримембранные гуанин-нуклеотидсвязывающие белки, которые в свою очередь активируют или ингибируют ферменты, определяющие синтез того или иного вторичного мессенджера (цАМФ, цГМФ,  $Ca^{2+}$ , инозитолтрифосфат, диацилглицерол и др.). Последние, действуя внутри клетки, активируют соответствующие протеинкиназы, которые и оказывают воздействие на эффекторные белки – ионные каналы. Можно предположить, что одним из факторов, определяющих эффект интеграции химических сигналов на клеточной мембране или во внутриклеточном пространстве, является

соотношение ионных каналов, открывающихся или закрывающихся в результате кооперативного воздействия нейромедиаторов и (или) гормонов.

Некоторое представление о механизмах внутриклеточной интеграции может дать рассмотрение кооперативного действия холецистокинина и секретина на секрецию поджелудочной железы. Известно, что холецистокинин, взаимодействуя с мембранными рецепторами, вызывает повышение концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . В реакционном пространстве, заключённом между стадией активации мембранных рецепторов и стадией повышения внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , решающую роль играют фосфоинозитиды. В отличие от холецистокинина секретин активирует аденилатциклазу, в результате чего повышается уровень цАМФ, которая в свою очередь активирует протеинкиназу А. При совместном действии на ацинарную клетку холецистокинина и секретина происходит потенцирование секреторного эффекта. При этом в соответствии с имеющимися данными холецистокинин, обладающий кальциевым механизмом действия, не изменяет те звенья метаболической цепочки, которые запускаются секретинном, в основе действия которых лежит аденилатциклазный механизм. В связи с этим высказывается предположение, что механизм потенцирования секреторного ответа ацинарных клеток при совместном действии указанных веществ заключается во взаимодействии молекулярных процессов, происходящих на более поздних стадиях активации клетки [265].

Предположение о том, что эффект потенцирования имеет место при кооперативном действии на клетку, с одной стороны, вещества, действующего через фосфоинозитиды и  $Ca^{2+}$ , а с другой, вещества, активирующего аденилатциклазу, по-видимому, применимо и к анализу потенцирования секреторных эффектов париетальных клеток ацетилхолином и гастрином, с одной стороны, и гистамина, с другой. Здесь, как и в случае с парой холецистокинин – секретин, взаимодействуют вещества с кальциевым

(ацетилхолин, гастрин) и аденилатциклазным (гистамин) механизмом действия [265].

На основе отмеченной способности веществ с кальциевым и аденилатциклазным механизмами действия усиливать эффекты друг друга можно объяснить полученные данные о кооперативном влиянии гистамина и ацетилхолина на сократительную активность кишечника. При изучении данного вопроса было показано, что сократительные реакции, вызываемые введением ацетилхолина в сосудистое русло изолированной тонкой кишки, усиливались на фоне инфузии в сосудистое русло подпороговой дозы гистамина. Экзогенный ацетилхолин, как известно, действует преимущественно на М-холинорецепторы гладких мышц. Потенцирующий эффект гистамина опосредован  $H_2$ -рецепторами. Таким образом, имеет место одновременное действие на мембрану гладкомышечной клетки двух стимулов, один из которых (ацетилхолин, действующий на М-холинорецепторы) запускает кальциевый механизм, а другой (гистамин, действующий на  $H_2$ -рецепторы) – механизм активирования цепочки аденилатциклаза – цАМФ[265].

В интеграции нейромедиаторов и гормонов ЖКТ весьма важную роль играют холинергические нейроны миентерального сплетения, которые образуют общий конечный путь для возбуждающих влияний на гладкие мышцы, участвуют в качестве интернейронов в формировании тормозного нейронального контура и опосредуют действие ряда нейропептидов и гастроинтестинальных гормонов. Одним из важных аспектов интеграционных процессов в регуляторных системах ЖКТ является соотношение холинергических и адренергических влияний на его гладкую мускулатуру. Нейромедиатор адренергических нервных волокон норадреналин и катехоламины надпочечников, циркулирующие в крови, осуществляют свои эффекты через адренорецепторы нескольких типов. Их тормозное влияние на сократительную активность тонкой кишки опосредовано как альфа-



адренорецепторами, так и бета- адренорецепторами, локализующимися на мембране гладкомышечных клеток. Имеются также работы, указывающие на существование в ряде зон ЖКТ постсинаптических альфа- адренорецепторов, опосредующих стимулирующие эффекты катехоламинов. На холинергических нейронах энтеральной нервной системы имеются альфа<sub>2</sub> –адренорецепторы, стимуляция которых катехоламинами приводит к уменьшению освобождения ацетилхолина из нервных окончаний. Таким образом, по современным представлениям, в адренергической регуляции моторики ЖКТ принимают участие 3 типа тормозных адренорецепторов (постсинаптические альфа- и бета-адренорецепторы и пресинаптические альфа<sub>2</sub>-адренорецепторы). Единственный достоверно установленный тип возбуждающих адренорецепторов (альфа-адренорецепторы клеточной мембраны) характерен для гладкой мускулатуры сфинктеров и некоторых несфинктерных отделов ЖКТ. В связи с этим представляется естественным, что о симпатико- адреналовой системе сложилось мнение как об универсальном “тормозе” для моторики большинства отделов ЖКТ. Вместе с тем в последние годы в литературе появились данные о существовании в ЖКТ возбуждающих бета-адренорецепторов, опосредующих активирующее влияние катехоламинов на гладкие мышцы. Высказано предположение об их локализации на холинергических нейронах миентерального сплетения [265].

В течение ряда лет проводилось изучение гормонального статуса больных ЯБЖ и ЯБ ДПК с определением содержания следующих гормонов: соматотропного гормона (СТГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), соматостатина, гастринвысвобождающего пептида (бомбезина), гастрин, кортизола, альдостерона, тестостерона, эстрадиола, прогестерона. Роль этих гормонов в патогенезе ЯБ ряд авторов связывают с их физиологическими свойствами. Основными гормональными регуляторами желудочной секреции соляной кислоты и пепсиногена 1, предшественника пепсина, являются гастрин 1 – 17, продуцируемый G-клетками, и его антагонист соматостатин 1 – 14,

содержащийся в D-клетках [150]. Соматостатин оказывает тормозящее действие на секрецию практически всех пептидных гормонов пищеварительной системы с соответствующей блокадой их специфических эффектов. Бомбезин стимулирует выброс гастрина. Роль гастрина в патологии желудка изучали многие исследователи. По мнению большинства из них, содержание базального гастрина в крови больных ЯБ ДПК не коррелирует с повышенной базальной желудочной секрецией. Почти все исследователи отмечают, что в ответ на стимуляцию белковой пищей уровень сывороточного гастрина у больных ЯБ ДПК выше, чем у здоровых людей. Исследованию роли АКТГ и глюко- и минералокортикоидов в процессе язвообразования посвящено немалое количество работ, но результаты их противоречивы [214].

Главным физиологическим действием СТГ является стимуляция синтеза белка в организме. Возможно, именно СТГ ответственен за структурную целостность слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Половые стероидные гормоны оказывают выраженное влияние на обменные процессы в организме. Наличие эстрогенов, обусловленное половой принадлежностью животных или их экзогенным введением, положительно влияет на устойчивость животных к экстремальным воздействиям, включая гипоксические состояния различного генеза. Введение тестостерона в эксперименте ухудшало трофику слизистой оболочки желудка, усиливало выделение соляной кислоты. Важная роль половых гормонов в регуляции деятельности органов пищеварения подтверждена выявлением их рецепторов в желудке, поджелудочной железе, тонкой кишке [214].

В последние годы в литературе всё чаще стало высказываться мнение о том, что ЯБ ДПК не является однородным заболеванием, существует как минимум две клинко-патогенетических формы заболевания. Одна характерна для лиц молодого возраста, наследственно и конституционно обусловлена. Другая наблюдается у лиц, заболевших в зрелом возрасте, вызывается, как

правило, воздействием средовых факторов в сочетании со слабостью защитных механизмов [229]. Это подтверждается и при изучении гормонального статуса этих больных. Основной отличительной особенностью первой является базальная и стимулированная гипергастринемия, которая у большинства (80%) больных этой группы сочетается с парадоксальной реакцией на стимуляцию соматостатинсодержащих D-клеток. У этих больных происходит снижение содержания соматостатина в крови и в желудочном соке после нагрузки. У пациентов этой же группы выявлено повышение содержания в крови АКТГ, СТГ, тестостерона, сохраняющееся и в стадии ремиссии. Учитывая тот факт, что у 5% здоровых лиц также была обнаружена парадоксальная реакция D-клеток на нагрузку, нельзя исключить роли генетических факторов в формировании этой реакции. По мнению некоторых авторов, роль циркулирующего в крови соматостатина может сводиться к ограничению скорости, с которой всосавшиеся продукты переваривания поступают в системный кровоток, а также к предотвращению избыточной секреции гормона роста, гастрин, ТТГ, глюкагона, инсулина. Постепенная активация и торможение D-клеток могут как бы сглаживать слишком бурные ответы эндокринного аппарата и секреторных желез ЖКТ при их стимуляции соответствующими нутриентами. Поэтому, возможно, что именно реакция D-клеток на стимуляцию имеет гораздо более важное значение, чем базальная концентрация соматостатина. В отношении этой группы больных ЯБ ДПК по мнению ряда авторов можно применить термин «наследственная предрасположенность», который введен в генетику человека в связи с существованием заболеваний, наследование которых не описывается законом Менделя. Их развитие зависит от целого ряда обстоятельств: генетических особенностей, вредных факторов окружающей среды, реактивности организма, его адаптационных возможностей и др. Наследственная предрасположенность, или восприимчивость, определяет развитие данного заболевания при встрече с разрешающим фактором окружающей среды [214].

Характерной особенностью гормонального статуса больных ЯБ ДПК второй группы является снижение концентрации гастринина в базальных условиях и увеличение его после стимуляции. У большинства (75%) больных этой группы реакция D-клеток на нагрузку была нормальной и уровень соматостатина не отличался от контрольного. Обращает на себя внимание снижение концентрации эстрадиола и прогестерона, что является неблагоприятным фактором [214].

Характерной особенностью гормонального статуса больных ЯБЖ является снижение независимо от стадии заболевания концентраций большинства гормонов – СТГ, бомбезина, кортизола, эстрадиола, тестостерона, прогестерона. Эти изменения свидетельствуют о нарушении регулирующей функции гипофиза и, возможно, играют важную роль в развитии ЯБ. Отмечается повышение концентрации гастринина в крови в базальных условиях, что, видимо, является результатом развития атрофического гастрита, как правило, имеющегося у этих больных, а снижение концентрации бомбезина можно расценивать как реакцию на увеличение концентрации базального соматостатина, реакцию на базальную гипергастринемию, однако и базальный, и стимулированный уровень соматостатина был снижен, что свидетельствует об истощении функциональной способности D-клеток. Данные результаты исследований склонили ряд авторов к мысли, что ЯБЖ и ЯБ ДПК являются различными заболеваниями, требующими дифференцированного подхода к их лечению и профилактике [214].

Что касается патогенеза пептических язв анастомозов после резекции желудка, то здесь ещё больше “тёмных пятен”. Частота возникновения пептической язвы после хирургических вмешательств по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки составляет от 0,5 до 15%. В 75 – 80% наблюдений заболевание имеет осложнённое течение [266, 791]. Консервативное противоязвенное лечение даёт кратковременный эффект и не

является альтернативой хирургическому лечению. Оперативные вмешательства по поводу пептической язвы отличаются сложностью, травматичностью, высоким риском послеоперационных осложнений и летальностью. Взгляды на хирургическую тактику и выбор способа оперативного вмешательства при пептической язве различны, иногда противоречивы. Недостаточно отражены в литературе и отдалённые результаты хирургического лечения этого заболевания [266, 608]. Роль НР-инфекции в формировании пептических язв анастомозов также недостаточно отражена в литературе, но по нашим данным НР всегда присутствует на слизистой культы желудка при данной патологии с наибольшей её концентрацией в верхней трети тела желудка по малой кривизне [45].

При исследовании состояния слизистой культы желудка было отмечено, что типичной формой поражения слизистой является “атрофичная”. Выявляются резко выраженные явления плазматизации за счёт плазматитов с очень развитой зернистой сеткой, что говорит об их активном состоянии и иммунном воспалении в слизистой оболочке культы желудка, а также постоянно встречаются лаброциты и эндокринные энтерохромафинно-серотониновые и G-клетки, которые синтезируют и секретируют соответственно серотонин и гастрин. Существенно изменено гемомикроциркуляторное русло слизистой оболочки культы желудка и анастомоза, что проявляется в появлении микротромбозов в венозных отделах капилляров [3].

У пациентов с пострезекционной язвенной болезнью и сопутствующим демпинг-синдромом выявлено повышение концентрации серотонина в крови и его основного метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты в суточной моче, что свидетельствует о повышенном обмене серотонина и активации функционального состояния энтерохромафинно-серотониновой системы (ЭХСС). По мнению ряда авторов, это указывает на возможное участие ЭХСС

в механизме постгастрорезекционного ульцерогенеза и возникновении большинства симптомов демпинг - синдрома. Уменьшение количества энтерохромафинно-серотониновых клеток в слизистой культи желудка обусловлено повышенной дегрануляцией эндокринных клеток во время демпинг-синдрома с поступлением серотонина в кровь и уменьшением их абсолютного количества вследствие резекции желудка [3].

ЭХСС и его продукту – серотонину (С) – в последнее время уделяется пристальное внимание со стороны исследователей, как возможному фактору, способствующему эрозивно-язвенному поражению любой локализации. По мнению ряда авторов, серотонин как регулятор местного гомеостаза и гомеокинеза на уровне гемомикроциркуляции, где происходит транскапиллярный обмен, в зависимости от уровня его концентрации и функционального состояния ЭХСС проявляет многофазовое действие в механизме стадийного возникновения эрозивно-язвенной трансформации. Так, саногенное действие серотонина (торможение гиперпродукции соляной кислоты и стимулирование синтеза защитной слизи и щелочных элементов желудочного сока) при нормальной или незначительном повышении его концентрации сменяется на патогенно-язвенное действие (вазоконстрикторный и прокоагулянтный эффект С создает ишемичный фон в слизистой оболочке для эрозивно-язвенной трансформации под воздействием кислотно-пептического фактора) при его повышенной интрагастроуденальной концентрации. При ЯБ с резко сниженной концентрацией С в крови и слизистой оболочке наступает выпадение его саногенной функции в местном гомеостазе и гомеокинезе, что приводит к часто рецидивирующему и осложнённому течению ЯБ [3].

Вместе с локальным участием ЭХСС в механизмах патогенеза стадийной эрозивно-язвенной трансформации в слизистой оболочке гастро-дуоденальной системы (СО ГДС) при участии периферических вагусных серотониновых 5-

НТ<sub>3</sub> – рецепторов и метасимпатических серотонинергичных структур мейснеровского и ауэрбаховского нервных сплетений важное значение имеет центральный вагусно-серотониновый регуляторный механизм секреторно-моторной функции желудка на уровне подкорковых структур ЦНС – “ядрах каудального мозгового шва (Raphe pallidus и Raphe obscurus)”, богатых на серотонинсинтезирующие нейроны. Последние регулируют активность как симпатических преганглионарных нейронов, так и парасимпатической части вегетативной нервной системы путём прямого влияния нейромедиатора серотонина на “дорзальный вагальный комплекс (nucleus tractus solitarius) и дорзальное моторное ядро (n. vagus)”[846]. Активация последних при помощи серотониновых 5-НТ<sub>3</sub> –рецепторов под воздействием разнообразных раздражителей приводит к стимуляции секреторной и моторной функции желудка с последующим усилением кислотной продукции и ульцерогенеза. По данным ряда авторов (Н. Yang et al., 1994)[847], эрозивно-язвенные изменения в СО ГДС, обусловленные эндокринными и вегетативными сдвигами, инициируются в ЦНС вследствие изменения активности нейропептидов и нейромедиаторов, в частности серотонина, активация эффектов (или увеличение концентрации) которого усиливается разнообразными стрессами в “каудальных мозговых шовных ядрах”. В свою очередь, активированные серотонинсинтезирующие шовные нейроны направляют импульсацию в разнообразные отделы мозга, в том числе и в гипоталамус, где серотониновые терминалы модулируют активность нейронов, которые синтезируют кортикотропин-рилизинг фактор и тиротропин-рилизинг гормон. Последние приводят к активации гипоталамо - гипофизо – надпочечниковой (ГГНС) и гипоталамо – гипофизо – тиреоидной (ГГТС) систем и за их участием вплоть до гиперпродукции ульцерогенных факторов (хлористоводородной кислоты, пепсина) и усиления моторики ГДС с последующей эрозивно-язвенной трансформацией. Таким образом, по мнению ряда исследователей, активация серотонинергичных структур в мозге во время разнообразных “стрессовых

реакций” способствует повышению активности ГГНС, ГГТС, симпатической, парасимпатической та метасимпатической вегетативной нервной системы, которые влияют на стадийное формирование ЯБ [847].

В то же время авторы данной концепции не отрицают роль НР –инфекции в язвообразовании, считая, что одна концепция дополняет другую. По их мнению, очевидно, увеличенное количество микробных тел НР на единицу поверхности СОЖ способствует “сбросу” в СО большего количества токсинов и уреазы, при помощи которой образуется больше аммония с последующим усилением щелочной среды. Серотониновый саногенный механизм блокирования действия гастрина, гистамина и продукции хлористоводородной кислоты в этой ситуации не включается, так как он “обманут” щелочным действием аммиака, который образуется в большом количестве на СО при помощи НР с одной стороны, а с другой – обусловлен угнетением функционального состояния и резервного потенциала ЭХСС и снижением продукции С. Обоснованием этой концепции являются известные факты, что антогонизм между гастрином и серотонином в регуляции кислотообразовательной функции желудка имеет разный механизм: при повышении рН в желудке увеличивается секреция гастрина и стимулированная им кислотная продукция; при закислении антрального отдела секреция гастрина уменьшается. Для серотонина существует другая негативная обратная связь: при снижении рН в желудке и закислении антрального отдела и двенадцатиперстной кишки усиливается секреция С, при повышении рН и “защелачивании” антрального отдела секреция С и его саногенный кислотоингибиторный эффект резко снижается. Таким образом, возникает порочный круг гиперсекреции хлористоводородной кислоты, которая является одной из основных функциональных звеньев в патогенезе стадийного развития эрозивно-язвенных процессов в СОГДС [3].



Вместе с этим имеет место патогенетическая взаимосвязь ЭХСС с хеликобактерной инфекцией в процессах иммунного воспаления и ульцерогенеза в СО ГДС, несмотря на противоположные механизмы их воздействия на состояние локальной и системной иммунологической реактивности: НР инициирует и поддерживают иммунное воспаление в СО ГДС с последующим переходом в гиперреактивный системный иммунный ответ. Серотонин, наоборот, угнетает гиперреактивную локальную в СО ГДС системную клеточную и гуморальную иммунную реакцию с участием серотонинергичных структур гипоталамуса, точнее “гипоталамо-гипофизо-надпочечниковой системы”, которая непосредственно влияет на функциональное состояние как ЭХСС, так и иммунной системы организма. Функциональная недостаточность ЭХСС со снижением концентрации С в крови и СО ГДС параллельно тяжести течения ЯБ и персистенции НР приводит к хронизации иммунного воспаления и эрозивно-язвенного процесса в СО ГДС в результате выпадения саногенного серотонина. Это, по мнению ряда авторов, и есть та “общая патогенетическая взаимосвязь”, что приводит к стадийному фомированию ЯБ [3].

Уже не одно десятилетие внимание исследователей привлекает гормон мозговой железы эпифиза – мелатонин. Мелатонин (МТ), как и некоторые соединения пептидной природы, синтезируются в особых секреторных клетках железы пинеалоцитах. Синтез гормона подчинён четкому циркадианному периодизму с максимумом в тёмную фазу суток. Гуморальным путём поступая в головной мозг и периферические исполнительные органы (прежде всего железы внутренней секреции), МТ меняет их функцию посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, в целом выполняя адаптогенную роль. Указанные моменты определённым образом сказываются на взаимоотношениях эпифиза и иммунной системы [73].

Иммунотропные свойства МТ не ограничиваются влиянием лишь на сами лимфоидные органы, но обусловлены и прямым воздействием на клетки крови. В культуре различных видов Т-лимфоцитов человека показана способность гормона стимулировать продукцию интерлейкина-2, интерлейкина-12 и гамма-интерферона Т-хелперами I типа без вмешательства в функцию клеток II типа, образующих интерлейкин-4 [73].

Кроме прямого воздействия на иммунитет МТ осуществляет это воздействие и опосредовано через мобилизацию системы опиоидных пептидов. Низкие концентрации МТ стимулировали *in vitro* высвобождение из CD4+ Т-лимфоцитов опиоидов, именуемых порой «лимфоморфинами». Посредством опиоидных рецепторов они активируют клеточные элементы тимуса, усиливают синтез антител и воспроизводят *in vivo* иммунотропные и антистрессорные свойства МТ, обнаруживая тождественный ему циркадный ритм выработки. В то же время иммунотропные эффекты гормона отчасти ослабляются антагонистом опиоидных рецепторов налтрексоном. Из числа обследованных опиоидов ближе всего к МТ по характеру иммунного ответа оказались бета-эндорфин и динорфин [73].

Иммуностимулирующее действие МТ может представлять вторичный феномен из-за конкурентных отношений с гормонами коры надпочечников. При нормальном состоянии организма они обычно никак не проявляются, но в условиях повышенной активности коры надпочечников, в том числе стрессорного происхождения, приобретают ярко выраженный тормозной характер. Глюкокортикоиды обладают иммунодепрессивной активностью, которая заключается в ингибировании тканевого и клеточного иммунитета. Они, в частности, подавляют пролиферацию лимфоидных клеток, ограничивают функцию Т- и В-лимфоцитов, их взаимодействие, понижают выработку цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2 и др.) и антител, нарушают деятельность рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток

и т.д. Посредством МТ может тормозиться выработка как кортикостероидов железой, так и образование в гипоталамусе кортикотропин-рилизинг фактора. МТ способен понижать плотность глюкокортикоидных рецепторов в различных тканях и в том числе в тимусе. Отсюда в конечном счёте вызываемая им стимуляция иммунитета отчасти определяется своеобразным растормаживанием иммунных механизмов вследствие ослабления адренкортикального сдерживания [73].

К оптимизации иммуномодулирующей роли МТ, несомненно, предрасполагает его хронотропная активность. Циркадианный ритм продукции интерлейкинов – 2, 6 и 12 лимфоцитами человека чётко синхронизировался с циклом свет - темнота и динамикой образования МТ .

Кроме того, велика роль эпифиза и в процессе противоопухолевой защиты. МТ способен усиливать противораковый иммунитет: почти у 40% больных раком различной локализации длительное (несколько месяцев) лечение гормоном приводило к стабилизации процесса и приостанавливало дальнейший рост опухоли. Улучшение общего состояния коррелировало со снижением в крови уровня интерлейкина-6, обладающего противовоспалительными свойствами, и ростом содержания интерлейкина-1 и интерлейкина-2, а также фактора некроза опухолей –альфа [73].

Несмотря на то, что иммуногистохимически присутствие МТ в органах ЖКТ было обнаружено уже в 1975г.[748], а высокая плотность рецепторов к МТ и ферменты, необходимые для его синтеза из триптофана, выявлены в тканях ЖКТ соответственно в 1976г. [745] и в 1991г. [641], только в последнее десятилетие появились немногочисленные экспериментальные исследования на животных и добровольцах, касающиеся роли МТ в регуляции функции ЖКТ [186, 450, 454, 468, 845].

На современном этапе не вызывает сомнений, что МТ регулирует моторику ЖКТ, причём целая серия работ последних лет убедительно

свидетельствует о существовании сбалансированной системы регуляции желудочно-кишечной моторики, так называемой “серотонин-мелатониновой системы”, регулируемой составляющими её компонентами по принципу обратной связи [186, 449, 450, 468]. Безусловный интерес вызывают исследования, касающиеся взаимодействия гастрина и МТ. Основываясь на близости химической структуры МТ и антагониста гастриновых рецепторов – бензот-рипта, а также учитывая разнонаправленные влияния МТ и гастрина на моторику ЖКТ, клеточную пролиферацию и содержание цАМФ в клетках слизистой, авторы считают, что МТ может опосредовать свои эффекты на ЖКТ, как активируя свои собственные рецепторы, так и блокируя рецепторы гастрина [186, 450].

В экспериментальных исследованиях на животных была показана эффективность МТ в плане предотвращения язвенных дефектов желудка при различных моделях язв (этаноловая и ишемически-реперфузионная модели) [618], а также на модели язв желудка с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов [452]. Авторами работ показано, что антиульцерозные эффекты МТ связаны с его антиоксидантным действием, стимуляцией синтеза простагландина  $E_2$  слизистой желудка и улучшением микроциркуляции. Кроме того, при проведении исследований в клинике было подтверждено резкое нарушение секреции МТ у больных с ЯБ ДПК как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии, что позволило исследователям высказать предположение о вероятной роли МТ в патогенезе ЯБ ДПК и, в частности, её обострениях [186].

Таким образом, нейро-гормональные и гуморальные системы организма участвуют в язвообразовании, хотя их роль в этом процессе требует дальнейших как экспериментальных, так и клинических исследований.

## **2. 6. Экспериментально-клинические исследования роли НР-инфекции в этиологии и патогенезе ЯБ.**

Основные данные по изучению этиологии и патогенеза язвенной болезни в значительной степени получены в экспериментальных исследованиях. При этом определяющим являлось создание экспериментальной модели ЯБ. При экспериментальном изучении язвенного процесса на животных язвенные дефекты получают различными способами: механическим, термическим, химическим, стрессорным [ 97, 151, 259, 289].

Одним из механических способов моделирования язвенного процесса в желудке является воспроизведение язвы анастомоза по следующей методике: под внутрибрюшинным нембутаноловым наркозом (50 мг/ кг) производится лапаротомия; на уровне пилорического сфинктера двенадцатиперстную кишку отделяют от желудка и культю ушивают; на расстоянии 3 - 5 см дистальнее ушитой культи двенадцатиперстной кишки пересекают тощую кишку, проксимальный конец которой анастомозируют с желудком на границе тело - антральный отдел конец в бок, а дистальный - с желудком конец в конец. Другим механическим способом моделирования язвы является воспроизведение язвы анастомоза после резекции желудка по Бильрот I [ 151].

Заживление пострезекционной раны желудка – сложный и многостадийный процесс. Причем из-за повторного травмирования слизистой оболочки желудка при отторжении хирургических швов создаются условия для хронизации процесса. Кроме того, резекция желудка приводит к нарушению метаболизма в органах и тканях, что создает неблагоприятные условия для регенерации. Другой интересной особенностью этой модели является возможность изучения заживления ран желудка при отсутствии или резком снижении влияния на этот процесс агрессивных факторов желудочного сока (при резекции по Бильрот I удаляется кислото- и пепсин продуцирующая зона желудка). При гистологическом изучении язв через 1-2,5 мес после операции обнаруживается обширный дефект слизистой оболочки с широкими очагами фибриноидного некроза разной глубины, проникающими в рубцовую ткань, возникающую на месте грануляционной; мышечная оболочка в этом месте

замещена рубцом. При исследовании слизистой оболочки обнаруживается гастрит с энтеролизацией [151, 346] .

Из термических способов известен способ воспроизведения язвенного дефекта путём глубокого, до температуры жидкого азота ( $- 196^{\circ} \text{C}$ ), охлаждения ограниченного участка стенки желудка. Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина производят верхнесрединную лапаротомию, после чего желудок выводят в операционную рану. Специальное устройство, предварительно выдержанное в течение 2-3 мин в жидком азоте, плотно прижимают к серозной оболочке желудка в избранном месте, в результате чего происходит быстрое и глубокое замораживание стенки желудка. Для последующего формирования язвы желудка у подопытных животных (кроликов) достаточно воздействия холода в течение 10-15 секунд при диаметре устройства 10 мм и толщине 2 мм. После аппликации устройство легко отделяется от серозной оболочки желудка в результате его естественного нагревания окружающим воздухом и тепловым излучением животного. Зона криогенной аппликации стенки желудка представляет собой участок округлой формы, белесоватого цвета. Через 30 - 40 с участок оттаивает и в нём развивается выраженная сосудистая реакция: гиперемия и видимое расширение капилляров. Через 5-6 ч на слизистой оболочке желудка появляются геморрагии в зоне аппликации. Через 12 - 18 ч здесь же начинает определяться чётко ограниченный округлый участок некроза с образованием язвы. Уже на 4 - 5-е сутки язвенный дефект макроскопически напоминает картину хронической язвы желудка у человека: дно язвы покрыто фибрином, края подрыты, имеются выраженный воспалительный вал и воспалительные изменения в слизистой оболочке периаульцерозной зоны. На 15 сутки воспалительный вал значительно уменьшается, язва приобретает конусообразный вид с глубоким дном и подрытыми краями, к серозной оболочке подпаивается сальник. Важно отметить, что при данной методике формирования язвы протекает активно и быстро, морфологическая картина

язвы практически соответствует хронической язве желудка у человека, наблюдаются симптомы, характерные для язвенной болезни: снижение аппетита у животных, уменьшение массы тела, усиление моторно-эвакуаторной функции желудка [97].

Существует множество химических способов моделирования язвенного процесса. Одним из таких способов является моделирование язв при помощи введения бутадiona и резерпина по следующей методике: подопытным крысам внутрибрюшинно вводят бутадion (100 мг/кг) и резерпин (2 мг/кг) в течение 3 дней. Введение данных препаратов приводит к язвенно-деструктивному поражению слизистой оболочки желудка в виде точечных образований размером от 0,5x1 до 2x3 мм, заполненных кровью.

Гистологически на 3-и сутки выявляется некроз ворсинок, резкое полнокровие и отек слизистого и подслизистого слоев, выход форменных элементов крови в периваскулярные пространства. Через 7 суток обнаруживается резкая деструкция всей слизистой оболочки с некротическим распадом ее железистых элементов; стенки желудка отечны, инфильтрированы лейкоцитами. На 20-е сутки у некоторых животных сохраняются отдельные эрозии и гиперемия слизистой оболочки, у большинства же отмечается полное заживление [259].

Однако наиболее популярной из химических способов моделирования язвенного процесса является ацетатная модель. В 1969 г. Такаги и соавторами [259] был предложен метод получения хронической язвы желудка у крыс введением 0,05 мл 10 и 30% уксусной кислоты в подсерозный слой желудка после предварительной лапаротомии. Согласно их данным, язва легко воспроизводится, морфологически напоминает язву желудка у человека и сохраняется в течение 60-200 суток. Однако на месте введения растворов уксусной кислоты такой концентрации возможна перфорация. В 1971 году Окабе модифицировал данную методику, сделав ее простой и надёжной [151]. Данная модификация позволяет получать у различных видов животных

хронический язвенный дефект стенки желудка и кишечника нужной локализации и площади: ледяная уксусная кислота наносится на серозную оболочку органа через кольцо с нужным внутренним диаметром на 30 сек.

Язвы, возникающие в результате воздействия уксусной кислоты имеют округлую или овальную форму, ровные края. Дно их покрыто некротическими массами и пищевыми остатками. Несмотря на то, что толщина слизистой оболочки желудка у крыс в норме равна в среднем 1 мм, глубина язв достигает за счет воспалительной инфильтрации и отека слизистой оболочки 2-2,5 мм. Наибольшие размеры язв отмечаются на 14-е сутки, затем происходит постепенное уменьшение язвенного дефекта и к 50-м суткам наступает полное восстановление всех слоев желудочной стенки. Микроскопически на 7 - 14 сутки отмечается вовлечение в язвенный процесс всех слоев желудочной стенки: наблюдается серозная экссудация и лейкоцитарная инфильтрация слизистого, подслизистого и мышечного слоев желудка вблизи язвы. К 40-м суткам воспалительная реакция постепенно уменьшается, а к 50-м суткам происходит уменьшение язвенного дефекта за счёт пролиферации соединительной ткани из основания язвы [ 259].

Существенным недостатком экспериментальных моделей ЯБ при механическом, термическом и химическом повреждении слизистой оболочки желудка является то, что эти модели позволяют изучать последующий этап язвенного процесса – заживление, но не механизм возникновения у человека.

Более близки к клинике модели, где язва развивается по механизму стрессорных поражений. Существует несколько основных стрессорных моделей. Один из способов моделирования язвенных поражений слизистой оболочки желудка у крыс является модель иммобилизационно-иммерсионного эмоционального стресса. В течение 24 часов до эксперимента крыс лишают пищи при свободном доступе к воде. Подопытных животных иммобилизируют в пластиковых пеналах длиной 16,5 см и внутренним диаметром 5,5 см. В таком положении животных погружают в воду (23<sup>0</sup>С) на 2 часа, после чего вновь



перемещают их на 2 часа в обычные клетки. По истечению указанного времени крыс декапитируют и вскрывают [289].

Существует и другая иммобилизационная стрессорная модель. Данная модель воспроизводится фиксацией подопытных животных в течение 12-ти часов в положении на спине [116]. Учитывая существование концепции стрессорного генеза язвенных поражений гастро-дуоденальной зоны у больных язвенной болезнью, последняя модель была использована нами в экспериментальной работе, как наиболее приемлемая для человека.

Несмотря на то, что применяющиеся экспериментальные модели позволили изучить многие звенья патогенеза и являются основой для тестирования, исследования механизмов и эффективности противоязвенных препаратов, следует сказать, что в существующих моделях по данным современной литературы не отражено участие НР-инфекции в возникновении язвенной болезни.

Экспериментальная работа по дальнейшему изучению этиологии и патогенеза ЯБ, проведенная нами, была посвящена изучению характера повреждений слизистой и роли в этом НР-инфекции. Работа была проведена на 50 белых крысах линии Вистар в возрасте от 3,5 до 5 месяцев. Крыс мужского пола было 10, женского – 40. Стресс вызывался путем 12-часовой иммобилизации животных в положении на спине. После иммобилизации животных декапитировали под эфирным наркозом. Желудки вскрывались по малой кривизне, слизистая оболочка подлежала макроскопическому исследованию (подсчитывалось количество дефектов, их форма, размер и локализация). Биоптаты весом 25-30 мг слизистой антрального отдела и тела желудка, а также двенадцатиперстной кишки подлежали двойному тестированию на Нр-инфекцию: бактериоскопический метод и тест на уреазную активность [19]. Гистологическое исследование биоптатов проводилось по общепринятой методике.

Данные по динамическому наблюдению за поведением экспериментальной группы крыс представлены в таблице 11.

Таблица 11

Время напряжения мышц передней брюшной стенки у крыс экспериментальной группы.

Время активности животных (в минутах)	Возраст крыс			
	3,5 мес		5 мес	
	Количество	%	Количество	%
до 30	7	28	-	-
от 31 до 60	1	4	2	8
от 61 до 90	2	8	7	28
от 91 до 120	-	-	4	16
свыше 120	-	-	2	8

При анализе полученных данных видно, что достоверно ( $p < 0,001$ ) более длительное активное напряжение мышц передней брюшной стенки и лап с целью освобождения от пут производили крысы возраста 5 месяцев ( $90,30 \pm 8,21$  мин), чем крысы возраста 3,5 месяца ( $34,00 \pm 5,65$  мин), что объясняется более развитой мускулатурой и выносливостью более взрослых животных.

Результаты макроскопических исследований слизистой представлены в таблицах 12,13 и изображены на рисунках 7, 8.

Таблица 12

Места локализации и количество поражений слизистой у экспериментальной группы крыс

Группа	Отделы желудочно-кишечного тракта							
	12-ти перстная кишка		Антральный отдел желудка		Тело и кардиальный отдел желудка		Дно желудка	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
1.Контрольная группа	-	-	-	-	-	-	-	-
2.Экспериментальная группа	-	-	-	-	25	100	-	-

Рис.7.Слизистая тела и кардиального отдела желудка контрольной группы крыс. Макропрепарат.

Рис.8.Слизистая тела и кардиального отдела желудка экспериментальной группы крыс. Макропрепарат.

Таблица 13

Формы, размеры и локализация поражений слизистой по отделам желудка у крыс экспериментальной группы

	Зоны поражения
--	----------------

Форма поражения	Нижняя треть тела желудка		Средняя треть тела желудка		Верхняя треть тела и кардинальный отдел желудка	
	Среднее кол-во	Средние размеры (в мм) $M \pm m$	Среднее кол-во	средние размеры (в мм) $M \pm m$	среднее кол-во	средние размеры (в мм) $M \pm m$
1. Точечные	3,28	$0,56 \pm 0,01$	3,68	$0,60 \pm 0,01$	3,76	$0,58 \pm 0,01$
2. Линейные	0,36	$1,77 \pm 0,48 \times 0,38 \pm 0,01$	1,20	$2,37 \pm 0,18 \times 0,48 \pm 0,01$	2,88	$3,48 \pm 0,17 \times 0,69 \pm 0,01$

При анализе полученных данных установлено, что все поражения локализовались в теле и кардинальном отделе желудка (в 100% случаев), в то время как в двенадцатиперстной кишке, антральном отделе желудка и в области дна желудка в 100% случаев повреждений выявлено не было. Среди отделов желудка достоверно преобладали повреждения в верхней трети тела и кардинальном отделе в виде линейных разрывов слизистой оболочки как по количеству, так и по размерам ( $p < 0,001$ ). Точечные повреждения слизистой не имели достоверного преобладания как по количеству, так и по размерам в каком-либо из отделов желудка ( $p > 0,5$ ). То, что нарушения слизистой у подопытных животных являются острыми повреждениями, а не хроническими язвенными поражениями, подтверждали данные гистологических исследований, представленные в таблице 14.

Таблица 14

Данные гистологических исследований слизистой у крыс контрольной и экспериментальной групп.

Отделы желудочно- кишечного тракта	Группы					
	Контрольная			Экспериментальная		
	Слизи- -стая обыч- ного строе- ния	Хрони- ческое воспа- ление слизи- стой	Острое повреж- дение слизис- той	слизи- -стая обыч- ного строе- ния	Хрони- ческое воспа- ление слизи- стой	Острое повреждение слизистой
1. 12-ти перстная кишка	25	-	-	25	-	-
2. Антральный отдел желудка	25	-	-	25	-	-
3. Тело и кардиальный отдел желудка	25	-	-	-	-	25

При анализе полученных данных нами был сделан вывод, что в основе дефектов слизистой у подопытных животных лежит не длительный хронический процесс, а острое повреждение слизистой. Данные повреждения возникали на фоне нормальной слизистой без признаков хронического воспаления и являлись прямым следствием 12-ти часовой иммобилизации.

При гистологическом исследовании материала экспериментальной группы были выявлены два типа повреждений: точечные кровоизлияния в слизистой и острые разрывы слизистой желудка. Если повреждения слизистой оболочки желудка первого типа (точечные кровоизлияния) можно объяснить нарушением микроциркуляции и проницаемости капилляров, связанного с иммобилизационным стрессом, то повреждения второго типа (острые разрывы) напрямую связаны с поведением животных во время проведения эксперимента (рисунки 9, 10).

Рис.9. Кровоизлияния в слизистую оболочку желудка у экспериментальной группы крыс. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: х 80.

Рис.10. Разрыв слизистой оболочки желудка у экспериментальной группы крыс. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: х 80.

Учитывая данные динамического наблюдения за подопытными животными при проведении эксперимента, вследствие которого выявлена общая закономерность в поведении крыс – периодическое резкое напряжение мышц передней брюшной стенки с целью освобождения от пут – был сделан вывод, что в основе механизма повреждения слизистой второго типа у животных лежит та же причина, что и у людей при возникновении синдрома Маллори- Вейсса – резкое повышение внутрижелудочного давления. Это подтверждалось достоверным ( $p < 0,001$ ) преобладанием как по количеству, так и по размерам повреждений слизистой оболочки желудка у крыс в возрасте 5 месяцев по сравнению с 3,5-месячными животными.

Для выяснения возможной роли НР-инфекции в этиологии и патогенезе повреждений слизистой у крыс при проведении экспериментальной работы нами проводились исследования на наличие НР. Результаты исследований представлены в таблице 15 .

Таблица 15

Данные исследований слизистой на НР-инфекцию у крыс контрольной и экспериментальной групп

Отделы желудочно- кишечного	Группы			
	Контрольная		Экспериментальная	
	тест на уреазную активность	бактерио- скопичес-кий метод	тест на уреазную активность	Бактерио- скопический метод

тракта	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный	Положительный	отрицательный
1. 12-ти перстная кишка	25	-	-	25	1	24	-	25
2. Антральный отдел желудка	25	-	-	25	2	23	-	25
3. Тело желудка	-	25	-	25	-	25	-	25

Полученные результаты объяснимы исходя из данных о динамике развития пищеварительного процесса. Ложно положительные реакции при тестировании на уреазную активность у 3-х крыс экспериментальной и у всех 25-ти крыс контрольной групп объясняются тем, что забой животных проводился в фазу активного пищеварения, что подтверждалось наличием пищевых масс в полости желудка и 12-ти перстной кишки. Пища стимулировала выработку бикарбонатов пилорических желез антрального отдела желудка и секрета бруннеровых желез 12-ти перстной кишки, имеющих слабо щелочную рН. Помещение биопатов слизистой из этих отделов желудочно-кишечного тракта в среду Закса в активную фазу пищеварения привело к защелачиванию среды за счет продолжавшейся секреции желез, а следовательно, и к ложно положительным реакциям. Это подтверждалось проведением параллельно бактериоскопического метода определения НР-инфекции: ни в одном из отделов желудочно-кишечного тракта, где проводились исследования, как в контрольной, так и в экспериментальной группах, хеликобактерная инфекция выявлена не была [22].

Вместе с тем, изучение этиологии и патогенеза ЯБ у животных, с нашей точки зрения, не является вполне адекватным, так как во-первых: крысы анатомически не имеют жёлчного пузыря, т. е. желчевыводящая система данного вида лабораторных животных разительно отличается от человеческой,

а именно дисфункция жёлчного пузыря при определённых условиях может существенно повлиять на развитие НР-инфекции на слизистой желудка (вследствии формирования дуоденогастрального рефлюкса) [27, 35, 399]; во-вторых: лабораторные крысы – альбиносы, а, следовательно, в их организме имеется дефицит мелатонина, который, как было сказано выше, может активно участвовать в патогенезе язвообразования; в-третьих: короткий срок жизни животного не позволяет отследить развитие стадийности хронического гастрита типа В; в-четвёртых: как было выяснено при проведении наших исследований, лабораторные крысы в обычных условиях не имеют НР-инфекции на слизистой желудка. Кроме того, имеются факторы, которые активно влияют на развитие патологического процесса, но связанные с социальной жизнью человека (служба в армии, профессиональные вредности, особенности взаимоотношений в семье и т.д.) [15, 32, 34], что обосновало необходимость изучения роли хеликобактерной инфекции в этиологии и патогенезе язвенной болезни на клиническом материале.

Нами было комплексно обследовано 80 лиц с подтвержденным диагнозом: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в возрасте от 19 до 64 лет. Из них – 50 мужчин (62,5%), 30 женщин (37,5%). Продолжительность заболевания колебалась от 1 до 17 лет. Все больные были распределены по 4 группам, каждая из которых получала лечение, которое имело язвооживляющий эффект: 20 лиц, которые получали комбинированное антибактериальное лечение (де-нол + оксациллин + трихопол) по общепринятой схеме [179]; 20 лиц, которые получали монолазеротерапию по общепринятой схеме [19]; 20 лиц, которые получили местные аппликации на язвенный дефект лекарственной смесью винилина и облепихового масла; 20 лиц, которые получали комбинированную терапию с использованием полупроводникового инфракрасного частотного лазера (ПИЧЛ) "УЗОР" (частота – 80 Гц, время на одну зону – 256 с., 4 топографические зоны) и местных аппликаций той же лекарственной смесью.



Все пациенты подлежали комплексному обследованию до, после и в отдаленных сроках после лечения (до 6 месяцев). Из инструментальных методов использовались фиброгастродуоденоскопия и определение уровня кислотности желудка с помощью устройства индикатора кислотности желудка (ИКЖ-2)(АО «СКБ МЭТ», г. Каменец-Подольский, Украина). Фиброгастродуоденоскопия осуществлялась с помощью торцовых фиброгастродуоденоскопов UGI FP-7 фирмы "Фуджинон" (Япония) (1992 года выпуска) и ГД-БВ-0-1 "ЛОМО" (Россия) (1992 года выпуска). Для фотоснимков использовались фотоаппараты "ЗЕНИТ МТ-1", "СЮРПРИЗ", приспособленные для съемок через эндоскоп. Внутрижелудочная рН-метрия проводилась по методике Чернобрового В.Н. [377].

Также проводились гистоморфологические исследования. Гистологическому исследованию подлежали биоптаты, взятые из края язвы и тела желудка до, после лечения и в отдаленные сроки (до 6 месяцев). Взятие материала осуществлялось через рабочий канал биопсийными щипцами. Полученные биоптаты обрабатывались в патогистологической лаборатории по общепринятой методике. Определение наличия и степени обсеменения слизистой желудка *Helicobacter pylori* проводилось, исходя из мировых требований, двумя методами: микроскопированием окрашенных по Гимза мазков-отпечатков и путем определения уреазной активности, материал для которых брался во время проведения эндоскопии из средней трети антрального отдела и средней трети тела желудка [19]. Количественные показатели обрабатывались статистически с применением стандартных критериев Стьюдента.

Продолжительный язвенный анамнез (больше года) отмечался у большинства – 52 (65%) – больных, причем у 24 (30%) он превышал 5 лет. Из всех обследованных пациентов 72 (90%) раньше неоднократно лечились стационарно и амбулаторно в период обострения, применяя для лечения

антациды, препараты висмута и H<sub>2</sub>-блокаторы, причем 51(63,75%) из них получали лечение дважды и большее за год.

36 лиц (45%) употребляли сигареты от 5 до 20 штук в день, стаж курения колебался от 3 до 29 лет. При сборе анамнеза большое внимание отводилось изучению наследственной предрасположенности к возникновению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, у 46 пациентов (57,5%) заболеваниями желудочно-кишечного тракта достоверно страдают родители; у 16 (20%) – болеют родные братья и сестры; у 8 (10%) – болеют дети; у 3 (3,75%) – болеют муж или жена.

Активность язвенного процесса во время обследования была подтверждена у всех 80 пациентов при эндоскопическом исследовании (рисунок 11).

Рис.11. Язва луковицы 12-ти перстной кишки в активной фазе.

В среднем размеры язвенного дефекта составляли  $0,99 \pm 0,31$  см. Наибольшее количество обследованных – 48 (60%) – имели язвы размером от 0,6 см до 1,0 см. У 39 (48,75%) пациентов дефект локализовался на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, у 19 (23,75%) – на задней стенки, у 14 (17,5%) – на малой кривизне, у 8 (10%) – на большой кривизне. У 46 больных (57,5%) выявлена рубцово-язвенная деформация разной степени выраженности, которая указывала на неоднократность язвообразования. 49 (61,25%) пациентов страдали хроническим гастритом, у 31 (38,75%) выявлен хронический гастродуоденит, что указывало на хронический характер процесса, подтвержденный не только визуально, но и, в соответствии с международными требованиями, гистологическими исследованиями биоптатов.

При определении уровня кислотности до начала лечения были получены следующие данные: у 37 (46,25%) пациентов она соответствовала гиперацидности; у 28 (35%) – нормоцидности; у 15 (18,75%) – гипоацидности, что еще раз подтверждало данные о том, что язва двенадцатиперстной кишки

образуется преимущественно при повышенном уровне кислотности. Однако наличие активного язвенного процесса при нормоцидности и даже при гипоацидности делает сомнительным обязательность высокой кислотности при образовании язвенного дефекта.

Анализ соотношения степени обсеменения НР слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка у всех обследованных в группах с разным уровнем кислотности показал, что при гиперацидности выраженной слизистая в антральном отделе “колонизирована” НР со степенью обсеменения (+++), в то время как в теле желудка он отсутствует. При гиперацидности умеренной начинается постепенная “колонизация” слизистой тела: степень обсеменения НР (+++) – 14,29%, (++) – 5,71%, (+) – 11,43%. В 68,57% случаев НР не выявлена, слизистая антрального отдела остается “колонизированной” НР с концентрацией (+++) в 100% случаев. При нормоацидности концентрация НР в антральном отделе начинает снижаться: (+++) – 92,86%, (++) – 7,14%; в то время как в теле “колонизация” полностью завершена: (+++) – 57,14%, (++) – 35,72%, (+) – 7,14%. При гипоацидности умеренной в антральном отделе концентрация НР еще больше снижается: (+++) – 57,14%, (++) – 21,43%, (+) – 21,43%, в то время как в теле желудка слизистая “колонизирована” НР в 100% случаев при концентрации (+++). При гипоацидности выраженной активные формы НР исчезают со слизистой оболочки антрального отдела в 100%, в теле определяется стойкая “колонизация” НР при концентрации (+++) в 100% случаев. Эти данные в значительной мере объясняют тот размах относительно процентности выявления НР по данным разных исследователей: взятие проб только в антральном отделе желудка не отражает всей полноты расселения НР.

Данные изменения невозможно анализировать без учета продолжительности заболевания. За начало развития процесса брались время появления устойчивых патологических гастральных симптомов. При изучении продолжительности заболевания у пациентов с разным уровнем кислотности были получены такие данные: для гиперацидности выраженной средний срок

заболевания соответствовал  $1,25 \pm 0,31$  года, для гиперацидности умеренной –  $4,10 \pm 0,44$  года, для нормоацидности –  $9,25 \pm 0,89$  года, для гипоацидности умеренной –  $16,50 \pm 1,49$  года, для гипоацидности выраженной –  $15,0 \pm 0,0$  года.

При определении степени достоверности отличий по срокам заболевания выявлена высокая степень ( $p < 0,001$ ) между всеми группами, кроме групп с гипоацидностью. Рисунок 12 отражает соотношение между степенью обсеменения НР в антральном отделе и теле желудка у пациентов с разным уровнем кислотности и продолжительностью заболевания. Площадь заселения НР слизистой желудка и степень падения кислотности имеют прямую зависимость от продолжительности заболевания. Эти данные дают основания сделать вывод, что "заселение" слизистой желудка НР происходит ретроградным путем из антрального отдела в тело желудка, что сопровождается падением уровня кислотности, т.е. хронический гастрит типа В проходит разные стадии развития.

При изучении соотношения изменений уровня кислотности и степени обсеменения НР слизистой антрального отдела и тела желудка до и после лечения выяснилось, что снижение степени обсеменения НР приводит к подъему уровня кислотности; повышение степени обсеменения НР приводит к снижению уровня кислотности (рисунки 13,14,15,16). Исходя из этого, можно сделать вывод, что НР влияет на уровень кислотности и величина этого влияния прямо пропорциональна степени обсеменения слизистой желудка и площади расселения.

Особое внимание уделялось изучению скорости возрастания степени обсеменения НР в разных отделах желудка. Исходными данными были результаты исследования степени обсеменения НР у пациентов сразу после окончания курса лечения. Повторные данные были получены: а) в сроки обострения, которые были характерны для каждого пациента до лечения (даже если обострение не наступало); б) в тех случаях, если активность

патологического процесса проявлялась в более ранние сроки. Средняя скорость возрастания степени обсеменения НР в антральном отделе составляла  $2,61 \pm 0,13$  (мес/(+)); в теле желудка –  $3,16 \pm 0,15$  (мес/(+)). В среднем для всех отделов желудка скорость составляла  $2,76 \pm 0,11$  (мес/(+)). Следовательно, язвенный процесс может развиваться при степени обсеменения (+++) даже в одном из отделов желудка. Если степень обсеменения небольшая – (+), то для язвообразования требуется период времени около 5,5 месяцев. Этим фактом определенной мерой может поясняться феномен сезонности обострений.

При анализе качества заживления язвенных дефектов определялись все виды репарации слизистой двенадцатиперстной кишки (рисунки 17, 18, 19, 20).

Рис.17. Язва луковицы 12-ти перстной кишки в стадии начальной эпителизации (дефект покрыт «жёлтым» фибрином).

Рис.18. Язва луковицы 12-ти перстной кишки в стадии свежей эпителизации (заживление по слизистому типу).

Рис.19. Язва луковицы 12-ти перстной кишки в стадии свежего рубцевания (заживление по типу «белого» рубца).

Рис.20. Язва луковицы 12-ти перстной кишки в стадии свежего рубцевания (заживление по типу «красного» рубца).

Резюмируя полученные данные, следует отметить, что при проведении экспериментальной работы у подопытных животных не было выявлено НР-инфекции. На самом деле повреждения слизистой, которая получалась вследствие эксперимента, развивалась по типу стрессовой и механизма синдрома Маллори-Вейсса, а не в виде классической язвенной болезни. То есть стрессовые язвы у крыс – это острые повреждения слизистой, а не язвенная болезнь, в то время как язвенная болезнь – это хронический рецидивирующий процесс с

наличием язвы. В тоже время при изучении клинического материала выяснилось, что язвенный процесс у человека возникает в 100% случаев на фоне хронического гастрита типа В. Тип гастрита подтверждался путем двойного тестирования на хеликобактерную инфекцию (тестом на уреазную активность и бактериоскопическим методом) в антральном отделе и теле желудка. Этот подход дает наибольший объем информации про НР сравнительно с другими методами. При определении уровня кислотности (рН-метрия) в активной фазе язвенного процесса выявлены все виды изменений кислотности. Анализ соотношения степени обсеменения НР слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка в группах с разным уровнем кислотности с учетом продолжительности заболевания определяет постепенное, растянутое во времени "переползание" НР ретроградным путем из первичного места заселения желудка (антральный отдел) в тело. Это сопровождается активным угнетением кислотности за счет возрастающей массы бактерий. Активный язвенный процесс начинается при достижении "критической" массы НР в среднем через 5,5 месяца. Отношение уровня обсеменения НР на слизистой желудка к уровню кислотности до, после лечения и в отдаленные сроки наглядно демонстрирует симптом "ножниц": в активной фазе процесса при высоком уровне НР кислотность более низкая; после курса лечения, когда уровень обсеменения НР падает, – уровень кислотности возрастает; в отдаленные сроки с увеличением бактериальной массы кислотность снова начинает снижаться, что, с нашей точки зрения, связано с жизнедеятельностью бактерий (активная нейтрализация кислотности за счёт продуцируемого аммиака). Исчезновение патологических гастральных симптомов после проведения лечения любым видом патогенетично обоснованной фармакотерапии, при котором степень обсеменения НР-инфекции снижается, также указывает на роль хеликобактерной инфекции в формировании клинических проявлений язвенной болезни [22, 40].

Таким образом, наши исследования позволяют нам прийти к обоснованному утверждению о важной роли НР-инфекции в этиологии ЯБ. В

определённой мере мы можем утверждать, что наличие и действие НР-инфекции обязательны для большинства случаев возникновения и развития ЯБ у человека.

## **2. 7. Helicobacter pylori и хронизация язвенного процесса.**

Роль *H.pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни достаточно очевидна. Необходимо лишь отметить, что в патогенезе болезни важно не только то, почему образуется язва, но и почему она не заживает и становится хронической. Для того, чтобы понять роль НР в этих процессах, следует обсудить механизмы репаративной регенерации и влияние на них бактериальных факторов.

Первая – аварийная - реакция СО на повреждение состоит в миграции эпителия, обеспечивающей скорейшее закрытие дефекта. Влияние НР на миграцию изучалось на линии эпителиоцитов желудка MKN28, которые инкубировали с фильтратами культуры НР. Под влиянием НР наступало отчётливое торможение миграции клеток, которое не было связано с наличием *vacA*, *cagA* или уреазы [69, 575, 751].

Следующий этап репаративной регенерации – пролиферация. При всех изъязвлениях в краях дефектов СО резко усиливается пролиферативная активность и молодой регенерирующий, ещё не дифференцированный эпителий наползает на дно изъязвления. Возможность закрытия дефекта и тем самым защиты стенки желудка от переваривания зависит прежде всего от соотношения между новообразованием клеток и гибелью путём некроза и апоптоза (речь идёт о ранних сроках, когда дно дефекта ещё не подверглось фибриноидному некрозу. Позже реэпителизацию в основном определяет состояние подлежащей ткани ) [69].

В настоящее время появилось уже немало и клинических, и экспериментальных работ, в которых показано, что НР стимулирует апоптозы, тем самым усиливает гибель клеток в краях язв и затрудняет их заживление. *H.Li* и соавт. [653] вводили НР в желудок крыс в течение 1 недели, а затем

вызывали у них ацетатную язву, морфологически почти идентичную хронической язве человека. Оказалось, что у инфицированных животных язвы заживали значительно медленнее, несмотря на такую же, как и в контрольной группе ( язвы без НР), усиленную пролиферацию. Это связано с тем, что апоптоз и в краях язв, и в прилежащей неповреждённой СО у инфицированных животных намного усиливался. Пролиферация в краях язв увеличилась у них на 40%, а гибель клеток путём апоптоза – на 270% [69, 654].

Эпителиальные клетки, выполняющие язвенный дефект, образуются в прилегающей СО, откуда они мигрируют и закрывают дно язвы. У инфицированных животных апоптозов здесь стало в 10 раз больше, чем делящихся клеток, и это может рассматриваться как серьёзная причина задержки регенерации [69, 653, 654].

Каким образом бактерии в этих условиях активизируют апоптозную активность, не совсем понятно. Особенности регенерирующего эпителия краёв язвы таковы, что НР не может их колонизировать. Заметной разницы в лейкоцитарной инфильтрации, которой можно было бы объяснить стимуляцию апоптозов, между контролем и опытом не оказалось [69, 654]. Не исключено, что НР могут индуцировать апоптоз эпителия непосредственно, по-видимому, с помощью собственных липополисахаридов [69,743] или аммиака, который образуется при расщеплении мочевины уреазой НР [69, 575].

Роль *H.pylori* в хронизации и тем самым в становлении язвенной болезни не ограничивается поддержанием высокой секреции соляной кислоты и повреждением эпителия на месте заживших язв, что ведёт к рецидивирующему течению болезни. Как известно, эпителий желудка обладает способностью к закрытию дефектов слизистой оболочки, причём не только мелких, репарация которых происходит в считанные часы. В краях язв, в том числе и так называемых длительно незаживающих, резко усилена пролиферация, резко увеличено количество клеток, синтезирующих ДНК. Пролиферирующий



эпителий быстро выстилает и очистившееся дно язв и даже подрастает под некротические массы [155].

Недавно в условиях эксперимента была установлена роль *H.pylori* в нарушении эпителизации язв и тем самым в их хронизации. В желудок крыс в течение недели вводили *H.pylori*, после чего вызывали у них ацетатную язву Окабе, морфологически сходную с хронической язвой человека. Оказалось, что у инфицированных животных язвы заживают хуже. Через 10 и 17 дней размеры язв у инфицированных крыс были достаточно большими, чем у неинфицированных. Пролиферация эпителия, судя по индексу метки, была даже слегка увеличена, но апоптозов под влиянием *H.pylori* и в краях язв, и в прилегающей слизистой оболочке стало намного больше. Репаративная регенерация дефекта при прочих равных условиях зависит от соотношения между новообразованием и гибелью клеток. У инфицированных животных пролиферация увеличилась на 40 %, а гибель клеток путём апоптоза – на 270 %. Клетки, выстилающие дно язвы, образуются в прилежащей к дефекту слизистой оболочке, откуда они мигрируют и закрывают язвенный дефект. То, что в этих участках прирост апоптозов в 10 раз превысил прирост пролиферирующих клеток – убедительная причина задержки заживления. Как всё это происходит, не вполне понятно. Непосредственным действием микроорганизма повреждение эпителия краёв язв объяснить нельзя: регенерирующий эпителий *H.pylori* не колонизирует. Можно думать о повреждающем эпителий действии липополисахаридов *H.pylori*, о чём уже говорилось, но, по-видимому, главное – аммиак, образующийся при расщеплении мочевины уреазой НР. Его способность индуцировать апоптозы хорошо известна [155, 654].

Второй путь, которым НР может инициировать апоптоз эпителиоцитов, – включение системы Fas/Fas Ligand. Fas (CD95)- рецепторы расположены на поверхности клеток. Из-за того, что после присоединения к ним

соответствующих лигандов наступает гибель клетки, они получили название рецепторов смерти. Лиганды обычно активируются лимфоцитами, при их контакте с соответствующими рецепторами клеток возникает апоптоз [69, 412, 413].

Недавно было доказано, что НР активизируют как Fas (CD95)-рецепторную, так и Fas-лигандную (FasL) самих эпителиальных клеток. Таким образом, под воздействием НР происходит не только индивидуальное самоубийство (апоптоз по своей сущности – суицид), но и как бы групповое. Эпителиальные клетки с лигандами, активированными НР, убивают соседние эпителиоциты, в которых НР активировали соответствующий рецептор [69, 757].

О том, что такой механизм может быть ответственным за задержку эпителизации язв при НР-инфекции, свидетельствует обнаружение в краях НР-ассоциированных язв не только большого количества гамма-интерферона, вызывающего апоптоз, но и высокой активности растворимого FasL. В антральной слизистой оболочке (СО) вне язвы отсутствовали и гамма-интерферон, и FasL [69, 769].

Есть данные о том, что наиболее выраженной апоптозной активностью обладают  $CagA^+$  -штаммы НР, они, кроме того тормозят пролиферацию эпителия, что приводит к задержке эпителизации изъязвлений [69, 754].

Апоптоз, в отличие от некроза, регулируется системой внутриклеточных генов. Одни гены (p53, bax) его стимулируют, другие (bcl-2) – тормозят [69, 620]. В антральном отделе больных дуоденальной язвой нашли достоверное усиление экспрессии bax mRNA и подавление экспрессии bcl-2. Результатом такого изменения активности генов при НР-инфекции будет увеличение апоптозной активности и за счёт этого замедление эпителизации язвенных дефектов. Таким образом, активация апоптоза при НР-ассоциированных язвах может быть одной из причин нарушения репаративной регенерации.

В восстановлении нарушенного гомеоморфоза важнейшая роль принадлежит молекулярным механизмам регуляции, в первую очередь факторам роста (ФР). Они обладают гастропротективной, митогенной и ангиогенной активностью и благодаря этому ускоряют заживление. К ФР, участвующим в регуляции заживления язв, относятся: EGF – эпидермальный ФР (ЭФР); TGF – трансформирующий ФР (ТФР); PDGF – ФР, вырабатываемый пластинками и активированными макрофагами; bFGF – основной ФР фибробластов [69].

Как известно, эукариотные клетки воспринимают экстрацеллюлярные сигналы с помощью специфических рецепторов, поэтому реакция клетки на ФР возникает тогда, когда они связываются со специфическими трансмембранными рецепторами клетки-мишени. Присоединение лиганда ФР приводит рецепторы в активное состояние, что и генерирует внутриклеточный сигнальный каскад с последующим изменением экспрессии генов и модуляцией фенотипа клеток [69].

Среди ФР наиболее изучен ЭФР, который был идентифицирован в 1962г. ЭФР - кислотоустойчивый протеазорезистентный полипептид, который вырабатывается слюнными и бруннеровыми железами. Он ингибирует секрецию соляной кислоты, обеспечивает целостность и адаптацию СО, предохраняет её от острых повреждений, стимулирует синтез ДНК и протеинов, резко усиливает митотическую активность [69, 804].

В нормальной СО желудка экспрессия ЭФР отсутствует, а соответствующие рецепторы имеются только в отдельных клетках шеек желез, т.е. в генеративной зоне. Общие рецепторы для ЭФР и ТФР расположены на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток, поэтому они недоступны соответствующим лигандам. При повреждении СО проницаемость эпителия увеличивается, и это даёт возможность лигандам достичь рецепторов [69, 568]. Благодаря этим качествам ЭФР является одним из наиболее важных

пептидных ФР, обеспечивающих процессы репарации. Он ускоряет миграцию эпителия, необходимую для реэпителизации дна язв, а также пролиферацию, за счёт которой происходят заполнение дефекта и реконструкция эпителиальных структур рубца [69, 729]. При изъязвлении резко усиливается экспрессия ЭФР-рецепторов эпителия. В краях ацетатных язв крыс на 6-ой день она возрастает на 900% (пролиферация в эти сроки увеличена в 6,2 раза)[69, 680].

При НР-инфекции иммунореактивность ЭФР в желудочном соке резко снижается. Особенно выражен этот эффект у больных с рН желудочного сока ниже 4,0. После эрадикации НР уровень ЭФР повышается более чем вдвое [69, 680]. Снижение содержания ЭФР объясняют тем, что НР ускоряют протеолитическую деградацию ЭФР, возможно, делают его более чувствительным к протеолизу, ингибируют скорость синтеза и / или секреции в просвет [69, 760, 781]. Всё это приведёт к задержке репарации дефектов.

Получены и прямые подтверждения этого положения. Супернатант НР VacA<sup>+</sup>, содержащий вакуолизирующий цитотоксин, снижает экспрессию рецепторов ЭФР, редуцирует специфическое связывание ЭФР с рецептором, уменьшает ЭФР-стимулированную пролиферацию клеток, ингибирует пролиферацию в краях изъязвлений, а также затрудняет заживление экспериментальных язв и ухудшает качество рубца [69, 531, 680, 755].

В условиях культуры клеток экспозиция желудочного эпителия (клеток КАТО 111) с ЭФР увеличивает экспрессию специфических рецепторов. Однако если клетки предварительно были инкубированы с супернатантом НР VacA<sup>+</sup>, эта способность ЭФР резко снижается; НР VacA<sup>-</sup> такого эффекта не давали [69, 730].

Особенности действия НР на ЭФР и его рецепторы свидетельствуют о значении ЭФР (говорят даже о ключевой роли) в патогенезе НР-ассоциированной язвенной болезни. В связи с этим представляется важным способность Де-нола нормализовать систему ЭФР-рецептор. Это позволяет

отнести Де-нол к препаратам, обеспечивающим патогенетическую терапию язвенной болезни. Он не только уничтожает НР, но и воздействует на тонкие механизмы репаративной регенерации [69, 635, 782].

Роль простагландинов в ulcerogenezе и в заживлении язв изучается давно. Известно, что они необходимы для защиты СОЖ, ускоряют заживление язв, стимулируя ангиогенез, пролиферацию эпителия, продукцию ФР, в том числе таких как ФР гепатоцитов и ТФР, обеспечивают реконструкцию экстрацеллюлярного матрикса и подавляют воспалительную инфильтрацию [69, 409].

Дефицит простагландинов замедляет заживление язв и ухудшает его качество. Возникающая при этом увеличенная воспалительная инфильтрация места рубца расценивается как показатель будущих рецидивов [69, 803]. При язве двенадцатиперстной кишки и дуодените, которые почти всегда ассоциированы с НР, отмечено значительное снижение уровня простагландинов  $E_2$  в СО. В то же время введение Де-нола стимулирует локальный синтез простагландинов, причём этот эффект сохраняется даже после элиминации препарата с поверхности СО [69, 615].

На разрушение СО и повреждение подлежащих слоёв стенки желудка или двенадцатиперстной кишки сохранившаяся соединительная ткань, как и в любой ране, отвечает стереотипной реакцией – воспалением и формированием грануляционной ткани. Гастродуоденальные язвы, однако, отличаются от других ран и дефектов тем, что под воздействием пепсина и соляной кислоты в их дне формируется зона фибриноидного некроза. Этот своеобразный некроз не только повреждает подлежащую грануляционную ткань, но и защищает её от дальнейшего воздействия пепсина и соляной кислоты. Когда защитная функция фибриноида снижена, наступает хронизация воспаления и недостаточность репаративных процессов [69, 763]. НР принимают участие в нарушении процессов организации и тем самым в формировании хронической язвы.

Прежде всего хорошо известно участие НР в активной секреции соляной кислоты, которая препятствует очищению дна язв и потому их эпителизации [69].

Интересно, что задолго до того, как стала понятна роль НР в патогенезе язвенной болезни, была известна способность Де-нола связываться с белками дна язвы и создавать тем самым защитный слой, препятствующий диффузии  $H^+$  и перманентному повреждению лишённой эпителия ткани. Сохранению защитного слоя способствует также снижение под влиянием Де-нола пептического протеолиза [69, 425]. Это позволяет разорвать порочный круг хронизации и обеспечить эпителизацию язвенного дефекта. Кроме того, образуя коллоид в желудочном содержимом и восстанавливая толщину и вязкость слоя желудочной слизи, Де-нол выступает своеобразным стабилизатором клеточных мембран эпителиоцитов [69, 619].

Для заживления любого повреждения требуется адекватное кровоснабжение, нарушение его затрудняет репарацию. Есть данные о том, что лейкоциты, активированные НР и их экстрактами, повреждают эндотелий мелких сосудов и тем самым вызывают нарушения микроциркуляции и трофики ткани [69, 849]. В микрососудах СО желудка образуются агрегаты кровяных пластинок, а затем и обтурирующие пристеночные тромбоцитарные тромбы и даже эмболы. Связанная с этим окклюзия микрососудов может явиться причиной очаговых инфарктов СОЖ и, нарушая трофику, способствовать формированию хронических язв [69, 307, 601]. Следует отметить, что Де-нол обладает способностью улучшать кровоснабжение желудка [69, 508].

Ангиогенез относится к важнейшим элементам репаративной регенерации, стимулирует его фактор роста фибробластов (ФРФ), экспрессия которого в грануляционной ткани язв увеличена. В то же время нейтрализация ФРФ с помощью специфических антител замедляет регенерацию язв, а

введение приводит к отчётливому её ускорению [69б 583]. ФРФ обладает способностью к соединению с гепарин-сульфат-протеогликаном, который не только предохраняет его от инактивации кислотой и от протеолиза, но и модулирует активность. В краях хеликобактерных язв индукция ФРФ отчётливо снижена по сравнению с язвами, не ассоциированными с НР. Это объясняют протеазной активностью НР и экспрессией ими клеточных гепарин-сульфат-протеогликанов. Всё это снижает способность ФРФ стимулировать новообразование сосудов грануляционной ткани [69б 583].

На месте заживших язв образуется новая СО, которая обычно отличается от той, которая была здесь раньше. Полнота её восстановления определяет качество заживления. При низком качестве заживления (субституции) снижена оксигенация ткани, повышена проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, что может служить одной из важных причин рецидивирования [69, 805].

J.Suzuki и соавт. [798] эндоскопически оценивали качество заживления язв через 6 месяцев после лечения. Стадия «белого» рубца при дуоденальной язве была отмечена у 61% больных с эрадикацией бактерий и ни у одного из тех, у кого эрадикация не была достигнута. При язвах желудка эти показатели составили соответственно 62 и 37%. Аналогичные результаты были получены и в эксперименте с ацетатными и аммиачными язвами у японских мартышек, инфицированных НР. Таким действием обладает ряд препаратов, особенно Де-нол. Есть эндоскопические данные о том, что применение Де-нола ведёт к более высокому качеству заживления, чем использование циметидина [69, 613, 722]. Непременное условие хронизации язв – развитие в дне и краях рубцовой ткани, нарушающей трофику новообразованной СО и способствующей рецидивированию язв. Наиболее выраженные рубцы образуются при глубоких язвах. Недавно была установлена связь глубины язв с инфекцией НР [69, 565].

Н. Endo и соавт. вводили крысам с ацетатными язвами аммиак, конечная

концентрация которого в желудочном соке была примерно такой же, как у больных, инфицированных НР. При этом резко возрастало содержание гидроксипролина в дне язв, больше откладывалось коллагена I I I-го типа. Это незрелый коллаген, которого много в ранние фазы воспаления и при формировании келоидных рубцов. При разрешении воспаления содержание его снижается. Накопление коллагена I I I –го типа в дне язвы под влиянием аммиака, в образовании которого участвуют НР, позволяет допустить роль бактерий и на этой фазе хронизации язв [69, 510].

Таким образом, НР принимают участие не только в образовании дефектов СО (ульцерогенезе), но и воздействуют на все стадии репаративной регенерации ( миграция, пролиферация, организация, ремоделирование рубца), что приводит к формированию морфологического субстрата язвенной болезни – хронической язвы. В оптимальном варианте патогенетическая терапия не только должна быть направлена на эрадикацию бактерий, но и воздействовать на патогенетические механизмы хронизации процесса. Такими качествами обладает Де-нол, обеспечивающий эрадикацию и нормализующий нарушенные механизмы репаративной регенерации [69].

Однако нахождение НР- инфекции не во всех случаях ЯБ породило мнение, что хеликобактерную инфекцию нельзя рассматривать как этиологический фактор язвенной болезни, а правомерно относить к одному из важнейших “участников” патогенеза этого заболевания. Отсюда закономерно появился термин “НР-ассоциированная язвенная болезнь (язва)”, и этим же обстоятельством определяется изменение всей стратегии лечения подобных больных, в центре которой находится та или иная форма антихеликобактерной терапии [309]. Появление этого термина так же даёт повод оправдывать применение хирургических методов лечения.

## **2. 8. Лечение ЯБ**

### **2. 8. 1. Хирургические аспекты лечение ЯБ и его недостатки**



История хирургического лечения ЯБ насчитывает более столетия. Инициатором его справедливо считают L. Rydyger (1882), сделавший первую резекцию желудка по поводу стеноза привратника, вызванного дуоденальной язвой. Он сделал эту операцию через год после первой успешной резекции желудка по поводу рака, произведенной выдающимся хирургом Т. Billroth (1881), внесшим неоценимый вклад в хирургию желудка.

В первом периоде развития хирургии ЯБ (от конца XIX столетия – до 30х годов XX столетия) резекцию желудка производили редко в связи с высокой послеоперационной летальностью. Оперативное вмешательство было направлено на устранение стеноза с помощью пилоропластики (J. Mikulicz, 1888) или гастроэностомии (L. Rydyger, 1884). Обе указанные операции подкупали технической простотой выполнения, низкой летальностью, быстрым улучшением состояния больных. Предполагали, что гастроэнтеростомия выполняет роль «внутренней аптеки», так как щелочное содержимое приводящей петли, поступая в желудок, нейтрализует кислоту желудочного сока. Вскоре выяснилось, как тогда считали, что щёлочь оказывает пагубное действие на слизистую желудка. В течение короткого времени у больных после операции возникали пептические язвы анастомоза с тяжёлыми осложнениями. Поэтому во втором периоде развития хирургии ЯБ (30 – 60-е годы XX столетия) постепенно на первый план вышла резекция желудка. Резекцию желудка применяли главным образом для ликвидации осложнений ЯБ (стеноз, кровотечение, перфорация). Плановое, патогенетически обоснованное лечение ЯБ не проводилось, потому что физиология желудка находилась в зачаточном состоянии, а представления о патогенезе ЯБ были примитивными.

И.П. Павлов и его многочисленные ученики в конце XIX – начале XX века раскрыли механизмы желудочной секреции, выделили нервную и гуморальную её фазы, показали регулируемую роль блуждающих нервов в секреторной и моторной функции желудка. J. Edkins (1906) доказал, что

гуморальная фаза секреции обусловлена гастрином, выделяемым антральным отделом желудка. На основании этих исследований была убедительно, как тогда считали, показана связь ЯБ с избыточной продукцией соляной кислоты. Для снижения секреции соляной кислоты Н. Finsterer предложил производить обширную резекцию желудка, чтобы вызвать угнетение обеих фаз секреции желудочного сока. В 30-60-е годы субтотальная резекция  $\frac{2}{3}$  желудка во многих странах стала стандартной операцией, используемой для лечения неосложнённых и осложнённых язв. Казалось, что резекция и впредь будет операцией выбора. Однако в 1950-1960 гг. появилось множество работ, в которых отмечалась высокая частота пострезекционных синдромов, причинявших больным больше страданий, чем сама язвенная болезнь. Это заставило хирургов обратить внимание на органосохраняющие операции. Вспомнили исследования И.П. Павлова, показавшего, что кислотопродукцию можно снизить пересечением блуждающих нервов, без удаления большей части тела желудка. Это послужило теоретическим обоснованием для экспериментального и клинического изучения ваготомии.

В 1924 г. Н.Г. Подкаминский в Харькове произвёл первую в России поддиафрагмальную ваготомию с гастроэнтероанастомозом. R. Dragstedt в 1943г. ввёл в клиническую практику стволовую ваготомию для лечения ЯБ как альтернативу резекции желудка. В 1960-1970 гг. стволовая ваготомия с пилоропластикой или антрумэктомия постепенно завоёвывала своё место в хирургическом лечении язвенной болезни. Известно, что при стволовой ваготомии пересекаются оба ствола под диафрагмой или выше диафрагмы. В связи с этим нарушается иннервация не только желудка, но и печени, жёлчного пузыря, кишечника. Со стволовой ваготомией связывали увеличение частоты холелитиаза у оперированных.

С целью устранения этого эффекта ваготомии С. Criffith (1960) предложил производить селективную ваготомию (СВ), при которой стволы

блуждающего нерва пересекаются ниже отхождения ветвей к печени и жёлчному пузырю. СВ технически сложнее стволковой. Вместе с тем она не имеет больших преимуществ, так как её, так же как и стволковую ваготомию, необходимо дополнять пилоропластикой или антрумэктомией.

Для того, чтобы избежать разрушения привратника, D. Johnston (1970) в Англии и W.Amdrup (1978) в Дании усовершенствовали методику ваготомии. Они предложили денервировать только кислотопродуцирующую зону – тело желудка, сохраняя при этом иннервацию и полноценную функцию привратника, части антрального отдела желудка, жёлчного пузыря и кишечника. Эта операция получила название селективной проксимальной ваготомии (СПВ). В иностранной литературе её называют “highly selective vagotomy”, “proximal gastric vagotomy”, “parietal cell vagotomy”. Таким образом, третий период истории хирургического лечения ЯБ во второй половине XXвека ознаменовался разработкой и внедрением в практику ваготомии и других, физиологически обоснованных, органосохраняющих операций [203]. С целью более полной денервации желудка и снижения частоты рецидивов была предложена методика расширенной СПВ, при которой дополнительно пересекаются ветви вагуса, идущие по большой кривизне желудка вместе с желудочно-сальниковой артерией [ 202].

Показания к оперативному лечению,которых придерживаются хирурги стран СНГ, в общих чертах остались прежними:

1) *относительные*: а) недостаточная эффективность лечения антисекреторными препаратами, несмотря на эрадикацию НР (ежегодные обострения, опасность развития тяжёлых осложнений);б) хеликобактер-отрицательные язвы; в) невозможность ликвидировать хеликобактерную инфекцию;

2) *абсолютные* - осложнения язвенной болезни: перфорация, стеноз, кровотечение, пенетрация [202].

В большинстве развитых стран Европы и Америки ЯБ лечат преимущественно консервативно. Оперируются не более 5% больных ЯБ ДПК, и только в случаях развития осложнений, таких как перфорация, профузное кровотечение, декомпенсированный пилородуоденальный стеноз [132]. Доброкачественные язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, как правило, не малигнизируются. У больных с длительным язвенным анамнезом может развиваться рак, но он обычно возникает не из язвы, а на месте кишечной дисплазии слизистой желудка, связанной с хроническим хеликобактерным гастритом. “Мализнизированная” язва желудка обычно представляет собой язвенную форму рака или лимфомы [202].

Однако оказалось, что при органосохраняющих операциях, получивших наибольшее распространение в последнее время, в отдалённые сроки часто возникают рецидивы язв, постваготомические расстройства (от 4 до 28,8%) и болезни оперированного желудка [347]. До сих пор нет единого мнения о том, что считать рецидивом ЯБ после хирургического лечения: только дефект слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки или язву с типичной клинической картиной. Сложность определения рецидива состоит в том, что подчас он протекает бессимптомно, и язву случайно выявляют при эндоскопическом исследовании у клинически здоровых после перенесенной ваготомии. В то же время не у всех больных с соответствующими симптомами обнаруживают прямые рентгенологические и эндоскопические признаки язвы. Это, видимо, обусловлено наличием у данной категории больных постваготомических и постгастрорезекционных расстройств, нередко имитирующих симптомы рецидива ЯБ. Следовательно, диагностика послеоперационных рецидивов ЯБ должна основываться на клинических критериях с обязательной эндоскопической верификацией язвенного дефекта, а также на данных эндоскопического скрининг-обследования перенесших оперативные вмешательства по поводу ЯБ [123].

Чем определяется рецидивирование ЯБ после операции? Большинство авторов признают, что причиной рецидива является неадекватность лечения, и указывают на важность правильного выбора метода оперативного вмешательства, на который порой влияет очень большое число факторов. Так, установлено, что при резекции желудка болевой синдром сохраняется у 65,5% больных с рецидивом заболевания, а диспептический – у 58,4%; при ваготомии эти доказательства были несколько ниже, однако частота рецидивов в этом случае оказалась выше (от 8 до 30%), чем при резекции желудка (4,8%)[123, 203, 342]. Однако для резекции желудка, кроме более высокой по отношению к СПВ послеоперационной летальности (1- 5%), характерна значительно более высокая (до 35 – 47% и более) частота отрицательных отдалённых последствий в виде разнообразных постгастрорезекционных синдромов (демпинг-синдром, синдром приводящей петли, рефлюкс-гастрит, анемия, диарея, нарушение питания) [203, 258, 301, 315].

Пострезекционный рефлюкс-гастрит (ПРГ) – наиболее частый из них и встречается у 35 – 40% оперированных. Если проблема радикальности хирургического лечения ЯБ на сегодняшний день практически решена, то проблема пострезекционного дуодено(еюно)гастрального рефлюкса по-прежнему остаётся актуальной, так как его наличие обуславливает развитие атрофического гастрита с последующей метаплазией и дисплазией слизистой оболочки культи желудка, что может служить морфологическим субстратом для возникновения рака культи желудка, тем самым ухудшая результаты хирургического лечения и снижая качество жизни больных после операции [222, 492, 541].

Одним из наиболее тяжёлых осложнений после резекции желудка является острый послеоперационный панкреатит (ОПП), возникающий у 6-25% больных. Обычно это происходит из-за травмы и ишемии поджелудочной железы [154, 223, 739]. Летальность в результате этого грозного осложнения

составляет 15,5 – 80 %. Среди причин его возникновения большинство исследователей указывают на существенную роль травмы поджелудочной железы в процессе выделения язвы двенадцатиперстной кишки, а также исходного реактивного панкреатита [223, 418, 564].

В связи с этим выбор операций связан со значительными трудностями. Одни авторы указывают, что органосохраняющие операции типа экономной резекции желудка с прямым гастродуоденоанастомозом лучше, чем операция Бильрот I I в модификации Гофмейстера – Финстерера, так как при них ниже частота рецидивов (1,7%) и меньше пострезекционных расстройств; другие считают, что СПВ при ЯБЖ гораздо лучше различного рода резекций желудка, так как под её влиянием нормализуется состояние иммунитета у больных ЯБ, а это, по их мнению, улучшает течение заболевания [123]. Однако частота рецидивов при изолированной СПВ достигает 6 – 12%, а по данным некоторых авторов – более 20%. Столь же часты рецидивы и при СПВ, выполненной по поводу ЯБ ДПК, что большинство авторов объясняют некачественным проведением ваготомии, возможно, в связи с недостаточной квалификацией хирургов. Более простая в смысле оперативной техники трункулярная ваготомия (ТрВ) даёт, судя по числу рецидивов, не лучшие результаты [123]. Отдалённые результаты хирургического лечения осложнённых форм ЯБ ДПК тоже недостаточно удовлетворительные. Так, одни исследователи указывают, что изолированная ваготомия в прогностическом отношении лучше СПВ в сочетании с дренирующими операциями (ДО), такими, как гастродуоденоанастомоз по Джабулею и пилоропластика по Финнею; другие склонны считать, что изолированная СПВ хуже любых ваготомий, сочетающихся с ДО [123]. Указывают также, что в случаях сочетания СПВ и ДО, ТрВ и ДО при длительном наблюдении отмечалось больше рецидивов, чем при всех других видах оперативного вмешательства – соответственно 12 и 13%. При язвенном дуоденальном стенозе не дают практически рецидивов только ваготомия в сочетании с экономной резекцией желудка или СПВ с

дуоденопластикой, а все другие операции, в том числе СПВ (в 7,1% случаев), СПВ + ДО (в 1,5%), ТрВ + ДО (в 10,3%) и СПВ с дуоденодилатацией (в 20%) характеризуются существенной частотой рецидивов [123]. Анализ результатов СПВ более чем за 10 лет наблюдений показывает, что в эти сроки рецидив наступает у 20,4% оперированных по поводу ЯБ ДПК, среди больных с препилорическими язвами и язвами пилорического канала – у 32%, с язвами желудка – у 19,8%, а с сочетанными язвами – у 31,7% [123].

Широко бытующее мнение о том, что причиной рецидива большинства язв после оперативного вмешательства (например, после СПВ) является высокая кислотность ещё до операции, представляется неверным, поскольку установлено, что между рецидивом язвы и максимальным стимулированным уровнем секреции до операции нет статистически достоверной связи; поэтому используемые в настоящее время секреторные тесты неприемлемы для выбора определённого вида операции. Однако многие авторы подчёркивают значимость инсулинового теста в определении полноты ваготомии как важного в отношении прогноза рецидива язвы исследования [123].

Ряд исследователей объясняют возникновение рецидивов ЯБ наличием у больных ЯБ ДПК в слизистой оболочке антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки НР, патогенетическая роль которого при ЯБ продолжает широко дискутироваться в мировой литературе. До операции частота выявления НР в слизистой оболочке достигает почти 100%, после СПВ она составляет 71-95%, после операции Бильрот I – 22%, после Бильрот II – 47%, после трункулярной ваготомии с гастроэнтеростомией – 50%. Эти цифры коррелируют с показателями частоты рецидивов язв после операций [123, 202]. Кроме того, установлена обратная зависимость между степенью рефлюкса желчи и наличием НР в слизистой оболочке. Гастрит, возникающий под действием на слизистую оболочку оперированного желудка желчи и кишечного сока, имеет совершенно иную морфологическую характеристику, чем ХГ типа

В, свойственный НР-инфекции, и, как полагают, не является причиной развития рецидива; это подтверждается также и тем, что при наличии рефлюкса желчи частота обнаружения НР в слизистой оболочке составляет всего 5,9%. Поскольку основным местом персистирования НР в желудочно-кишечном тракте является антральный отдел желудка, не удивительно, что оперативные вмешательства, включающие в той или иной форме антрумэктомию, при длительном наблюдении гораздо реже обуславливают рецидивы, чем те, при которых этот отдел желудка сохраняется [123].

На развитие рецидива ЯБ могут влиять и другие факторы, имеющие важное значение в развитии собственно ЯБ, например пол больного. Отмечено, что течение ЯБ у женщин имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при выборе оперативного вмешательства; кроме того, частота рецидивов язв после СПВ составила 15,7% у женщин и всего 9,6 % у мужчин; при длительном наблюдении этот показатель составил соответственно 28 и 15%, что даже выше средних показателей для СПВ. К сожалению, этот аспект проблемы изучен недостаточно [123].

Таким образом, рецидив ЯБ после оперативного вмешательства можно считать полиэтиологическим. Общепринятой классификации рецидивов ЯБ после оперативного лечения не существует. Для удобства в выборе дальнейшей хирургической тактики выделяют: незажившие язвы, рецидивные язвы, пептические язвы анастомозов, а также рецидивы язвы после СПВ + дренирующие операции и рецидив язвы анастомоза. Однако причины возникновения рецидивов язвенной болезни не столь однозначны, чтобы по ним можно было составить соответствующую классификацию. Очевидно, более целесообразно разделить рецидивы язв не по локализации, а по времени наступления рецидива. Оправдано выделение **ранних и поздних рецидивов** с учётом их различного генеза и дифференцированной тактики лечения. К **ранним** можно отнести большинство рецидивов, наступающих в сроки до **12**



**мес** после оперативного вмешательства. В их генезе имеет значение и неудачно выполненная операция, включая все возможные варианты (неправильный выбор операции, погрешности в операционной технике, ошибки и осложнения в раннем послеоперационном периоде, сопутствующие заболевания и т.д.). В эту группу рецидивов можно отнести и пептические язвы анастомоза, которые осложняются у 94,3% больных пенетрацией[123].

Клиническая картина при послеоперационном рецидиве ЯБ достаточно сложна, так как после, например, СПВ болевой синдром сохраняется у 62,4% с рецидивом, а диспептический – у 43,9%, что существенно затрудняет диагностику рецидива на основании только клинических данных. Кроме того, наличие постваготомических и постгастрорезекционных синдромов также определяет особенности клинической картины рецидива ЯБ, что особенно характерно для ранних рецидивов.

**К поздним рецидивам** относят возникающие **через 1 год и более** после оперативного вмешательства. В этих случаях они могут быть вызваны самыми разными причинами ( о некоторых из них упоминалось выше); для назначения адекватного лечения нужен тщательный анализ [123].

Оперативные вмешательства оказывают влияние на иммунный статус больных. У пациентов даже с неосложнённой ЯБ выявляют изменение соотношения иммунокомпетентных клеток и содержания иммуноглобулинов. У больных формируется вторичное иммунодефицитное состояние, преимущественно за счёт супрессорного компонента, с одновременным повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и активацией аутоиммунных реакций к тканевым антигенам [281]. При этом отмечается уменьшение количества секретируемого плазматическими клетками слизистой оболочки желудка IgA (SigA), который обычно тормозит бактериальную инвазию, нейтрализует токсины и препятствует внедрению антигенов внутрь поверхности слизистой [143]. Хирургическое вмешательство,

как правило, усугубляет иммунодефицитное состояние организма. К этому следует добавить подавляющее действие на иммунную систему наркоза, анестезирующих препаратов. После операции отмечено уменьшение количества Т-лимфоцитов, угнетение их функции, выраженности кожной реакции, синтеза антител, уменьшение количества нейтрофильных гранулоцитов. Нарушается функциональная активность макрофагов, гранулоцитов, достаточно быстро после оперативного вмешательства уменьшается экспрессия HLA-DR и HLA-DQ антигенов на моноцитах крови. Увеличивается содержание иммуноглобулинов всех классов, особенно IgG, количество Т-супрессоров, уменьшается количество Т-хелперов [143, 225, 359].

У больных с ЯБ исследования слизистой оболочки околоживотной зоны выявляют значительные ультраструктурные изменения, сохраняющиеся и в послеоперационном периоде и приводящие к органическим изменениям в месте оперативного вмешательства. В 66% у оперированных больных наблюдаются нарушения функции неисчерченной мышечной ткани (гладкой мускулатуры) желудка, приводящие к нарушению микроциркуляции в стенке желудка, усугубляющим ишемию слизистой оболочки и усиливающим имеющиеся там изменения. Ряд исследователей в развитии гладкомышечной и сосудистой недостаточности большую роль отводят нарушению обмена биогенного амина – серотонина [354].

В последние годы активно обсуждается проблема экстражелудочных эффектов ваготомии. Некоторые исследователи связывают возникновение специфических постваготомных расстройств, ухудшающих результат хирургического лечения кровотокащей гастродуоденальной язвы, с неблагоприятным влиянием парасимпатической денервации органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. После осуществления стволовой ваготомии происходит перераспределение крови в желудке, что способствует снижению кровенаполнения смежных органов гепатопанкреатодуоденальной

зоны, отмечено уменьшение поступления артериальной крови по артериоартериолярному участку сосудистого бассейна ткани поджелудочной железы [147].

Кроме того, ваготомия активно влияет на периодическую моторную деятельность желудка и двенадцатиперстной кишки. Состояние моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ЯБ после оперативного вмешательства имеет решающее значение в восстановлении функциональной полноценности этих органов, а значит, здоровья больного. Особое значение имеет периодическая моторная деятельность (ПМД) желудка и двенадцатиперстной кишки, которая является наиболее достоверным показателем моторной функции этих органов. Было выяснено, что после СПВ по поводу ЯБ ДПК у всех больных возникают те или иные нарушения ПМД желудка и ДПК, которые не восстанавливаются полностью даже спустя 6 – 12 мес после операции [297].

Кроме того, в отдалённые сроки после ваготомии наблюдается нарушение запирающего механизма кардии, обусловленное пересечением связочного аппарата желудочно-пищеводного перехода, нарушением кровоснабжения и иннервации. После СПВ, выполненного без коррекции кардии, частота гастроэзофагеального рефлюкса и рефлюкс-эзофагита превышает 60% [142].

Кроме рецидива язвы и развития постваготомических расстройств в последнее время имеются указания и на другие нарушения, также являющиеся следствием оперативных вмешательств. К ним прежде всего нужно отнести хронический гастрит, который, например, после СПВ в сочетании с дренирующими операциями начинает прогрессировать в тех отделах слизистой оболочки желудка, которые до операции были интактными или в них выявлялись менее глубокие изменения. Например, хронический гастрит типа В (НР-гастрит), тесно связанный с ЯБ и локализующийся в антральном отделе,

после оперативных вмешательств распространяется и на фундальный отдел желудка, в котором могут нарушаться выработка гастроинтестинальных гормонов и трофика. Естественно, что язвы, возникающие на таком фоне, крайне тяжело поддаются лечению, а нередко и малигнизируются [123].

Изучению НР-инфекции после различных типов операций посвящены немногочисленные работы, число наблюдений в них, как правило, невелико, а полученные данные часто разноречивы. После резекции желудка НР встречается реже, чем до операции [419]. После резекции желудка значительно реже выявляется IgG к НР [621]. По мнению одних авторов, резекция желудка приводит к элиминации НР у 54,6% пациентов, по данным других, после резекции желудка по Бильрот-I инфицирование отмечено у всех больных, после резекции по Бильрот-I I – у 7 из 12 больных [356]. Некоторые авторы не выявили разницы в частоте обнаружения НР после резекции желудка по Бильрот-I и Бильрот-I I [440]. После резекции желудка в сочетании с ваготомией НР обнаруживается с такой же частотой, как после обычной резекции желудка, - в 50 и 45,8% соответственно [464].

По данным С.В. Лохвицкого и соавт. [356], частота инфицирования СОЖ НР снизилась с 89 до 39,7% в сроки от 1 до 6 мес после резекции. Постгастрорезекционный гастрит и анастомозит были более выражены при наличии НР. Авторы полагают, что антирефлюксные анастомозы, в том числе анастомоз по Ру, дают меньшую обсеменённость культи желудка НР. В других исследованиях НР после резекции желудка по Бильрот-I I не выявлен, после резекции желудка с наложением анастомоза по Ру он обнаружен у 23,5% пациентов. При этом отмечена обратная связь между интенсивностью энтерогастрального рефлюкса и обсеменённостью культи желудка НР. Возможно, это связано с бактерицидным действием желчи и панкреатического сока на НР. В сроки 3 – 5 лет после резекции желудка повышается обсеменённость НР культи желудка и нарастают атрофические изменения СОЖ [356].

Немногочисленные работы, посвящённые НР-инфекции после ваготомии, относятся в основном к результатам ваготомии при ЯБ ДПК. Отмечено, что после ваготомии контаминация не только сохраняется, но и имеет тенденцию к нарастанию. Считается, что селективная проксимальная ваготомия способствует вегетации НР [356]. В сравнительных исследованиях отмечено, что после резекции желудка НР-инфекция встречается значительно реже [777].

По данным одних авторов, после резекции желудка НР выявлен у 13,3%, после ваготомии – у 55,5% пациентов. По другим данным, НР обнаружен у 40% больных после резекции желудка по Бильрот –I, у 37% после резекции по Бильрот-I I, у 89% после ваготомии с пилоропластикой [440]. Некоторые авторы связывают более редкое выявление НР после резекции желудка (50% наблюдений), чем после селективной проксимальной ваготомии без дренирующей операции (80-83%), с бактерицидным влиянием билиопанкреатического рефлюкса на НР [486, 552].

Другие исследователи полагают, что роль НР-инфекции в послеоперационном хроническом гастрите и развитии рецидива язвы сомнительна и рутинная эрадикация НР-инфекции после операции не является необходимой, так как прямой корреляции между рецидивом язвы после операции и выявлением НР не обнаружено [419, 645, 647]. Однако имеются работы, в которых утверждается, что проведение эрадикации может улучшить функциональные результаты операций по поводу ЯБЖ и предотвратить прогрессирование атрофических изменений слизистой желудка. По некоторым данным при выявлении НР у больных до операции следует проводить эрадикацию в дооперационном периоде, поскольку это может улучшить непосредственные результаты операции. Другие авторы полагают, что необходимо проводить профилактическую антихеликобактерную терапию до операции и в ранние сроки после операции. Считается, что НР-инфекция может усугубить течение патологических синдромов после операции. В развитии

гастрита после резекции желудка, который может давать различную симптоматику (боль, тошноту, снижение аппетита и другие побочные явления) и снижать качество жизни пациентов, помимо дуоденогастрального рефлюкса, может играть роль и НР-инфекция. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой желудка у больных после его резекции тяжесть гастрита при наличии НР-инфекции значительно более выражена, чем при её отсутствии. Эрадикация НР уменьшает гистологические проявления гастрита и улучшает клиническую симптоматику. Считается, что больные, перенесшие резекцию желудка, подлежат обследованию на НР и характер лечения определяется в зависимости от результатов обследования. Обязательным является микробиологический контроль после лечения. При проведении лечения, направленного на эрадикацию НР, и наблюдении за пациентами в течение 12 мес удалось уменьшить степень дисплазии эпителия [356].

Существует и ещё один аспект отдалённых результатов операций по поводу ЯБЖ – высокий риск развития первичного рака культи желудка в отдалённые сроки после резекции желудка, частота которого достигает, по разным данным, 3-17%, а через 20-25 лет рак желудка встречается в среднем у каждого 3-4-го больного [356, 422, 806]. Проблема развития рака желудка после ваготомии изучена гораздо меньше, что связано с более поздним внедрением ваготомии в арсенал лечения ЯБ и соответственно меньшими сроками наблюдения за больными, однако эта проблема начинает привлекать внимание исследователей [356]. Имеющиеся в литературе данные о частоте рака желудка после ваготомии касаются почти исключительно больных ЯБ ДПК. Считается, что рак желудка после ваготомии по поводу ЯБДПК развивается чаще, причём частота его развития увеличивается в 2 – 3 раза и через 5 – 6 лет после операции он наблюдается не менее, чем у 5% больных [770]. Ряд других исследователей полагают, что рак желудка после ваготомии встречается реже и, возможно, не превышает частоту рака желудка у пациентов, лечившихся консервативно [737]. Возможно, что в развитии рака желудка имеет значение

хронический атрофический гастрит, который у части больных имеется и до операции, а после ваготомии продолжает прогрессировать и обнаруживается у большинства больных, особенно после ваготомии в сочетании с дренирующими желудок операциями [356].

При исследовании отдалённых результатов применения ваготомии и пилоропластики у больных язвой желудка в сроки более 10 лет рак желудка был выявлен в 5% наблюдений [622]. Основная роль в развитии рака культи желудка после резекции желудка, по мнению ряда исследователей, отводится дуоденогастральному рефлюксу, повышенной бактериальной обсеменённости культи желудка и образованию нитрозосоединений [742]. Причина развития рака желудка после ваготомии практически не изучена. Ряд авторов не исключает определённую роль НР-инфекции в развитии рака оперированного желудка. По их мнению, возможно, дуоденогастральный рефлюкс и НР-инфекция имеют синергическое влияние на пролиферацию слизистой культи желудка [356, 646, 665].

### **2. 8. 2. Терапевтические аспекты лечение ЯБ и его недостатки**

Антихеликобактерная терапия (АГБТ) в настоящее время является стандартом лечения ХГ и ЯБ, ассоциированных с *Helicobacter pylori* [114, 332, 343]. Выбор препаратов для эрадикации представляет собой трудную задачу. На сегодня не найдены комбинации антихеликобактерных препаратов, приводящие к 100% эрадикации НР [25, 26, 29, 39, 52, 332], хотя их описано около 50, а принципы их сочетания продолжают уточняться [99].

В 1996 – 1997 гг. были рекомендованы единые стандартные схемы антихеликобактерной терапии на всех континентах, принятые Европейским Маастрихтским консенсусом, Американской Интернациональной

конференцией фонда здоровья, Азиатским консенсусом [78, 808], которые включают два или три антимикробных препарата (препарат висмута, антибиотики: кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин – и / или метронидазол) и один антисекреторный препарат (блокатор протоновой помпы – омепразол).

Современные подходы к диагностике и лечению НР-инфекции, отвечающие требованиям доказательной медицины, отражены в итоговом документе конференции, которая проходила в г. Маастрихт 21-22 сентября 2000г. Положения этого документа являются основным руководством по проблеме НР в странах Европейского Союза.

Второе Маастрихтское соглашение устанавливает на первое место среди показаний к антихеликобактерной терапии язвенную болезнь, причём особо отмечено, что эрадикационная терапия при ЯБ является необходимым лечебным мероприятием, и обоснованность её использования при этом заболевании базируется на очевидных научных фактах. Итоговый документ Маастрихтской конференции (2000 г.) впервые предполагает планировать лечение НР-инфекции, предусматривая возможность его неудачи. Поэтому предлагается рассматривать его, как единый блок, включающий не только эрадикационную терапию первой линии, но и в случае сохранения НР – второй линии. Важно отметить, что число возможных схем антихеликобактерной терапии сокращено. Для тройной терапии предлагается всего две пары антибиотиков, для квадротерапии в качестве антибактериальных агентов предусмотрены только тетрациклин и метронидазол [153].

**Терапия первой линии:** ингибитор протонной помпы (или блокатор  $H_2$  – гистаминовых рецепторов, висмута цитрат) в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день. Тройная терапия назначается, как минимум, на 7 дней. Сочетание кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее,



чем кларитромицина с метронидазолом, так как может способствовать достижению лучшего результата при назначении лечения второй линии – квадротерапии, которая назначается в случае отсутствия успеха лечения [153, 282].

**Терапия второй линии:** ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат/субцитрат (Де-нол) 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Квадротерапия назначается, как минимум, на 7 дней. Если препараты висмута не могут быть использованы, в качестве второго лечебного курса предлагаются тройные схемы лечения на основе ингибиторов протонной помпы. В случае отсутствия успеха второго курса лечения дальнейшая тактика определяется индивидуально в каждом конкретном случае [153].

Второе Маастрихтское соглашение подчёркивает, что **при неосложнённой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки нет необходимости продолжать антисекреторную терапию после проведения курса эрадикационной терапии.** Ряд клинических исследований показал, что после удачного эрадикационного курса заживление язвы действительно не требуется дальнейшего назначения медикаментов [153, 676].

Стандартная дозировка омепразола и других ингибиторов протонной помпы (ИПП) последних поколений (контролок, париет) при приёме на ночь снижает секрецию на 90%. Механизм действия ИПП связан с блокированием активности фермента  $H^+/K^+$  - АТФазы. После того, как данный препарат конвертируется в свою активную (сульфаниламидную) форму, он связывается с сульфгидрильными группами  $H^+/K^+$  - АТФазы мембраны париетальной клетки (от скорости перехода неактивной формы в активную зависит время начала действия ИПП)[386]. ИПП блокирует активность этого фермента за счёт ингибирования  $K^+$ - зависимого дефосфорилирования. При этом в равной степени угнетается как базальная, так и стимулированная секреция. Поскольку

препараты связываются с  $H^+ / K^+$  - АТФазой необратимо, вплоть до их метаболического разрушения, вследствие ингибитора сохраняется продолжительное время (до нескольких суток) [227, 386]. Естественно, что приём таких медикаментозных средств, например, омепразола вызывает существенное повышение уровня гастрина в сыворотке крови, а их длительное использование сопровождается гиперплазией G-клеток и их внутриклеточной гипертрофией [251]. Именно поэтому при лечении ЯБ ингибиторы водородного насоса рекомендуют использовать непродолжительное время. Длительное их применение оправдано лишь при синдроме Золлингера-Эллисона, сопровождающемся выраженной гиперхлоргидрией.

Кроме того, на основании экспериментов *in vitro* утверждается [207], что все производные бензимидазола ( омепразол, пантопрозол, лансопрозол) обладают бактериостатическим действием вследствие угнетения уреазы НР и одной из АТФаз. Считается, что обладая синергизмом с антибактериальными препаратами, ингибиторы водородного насоса усиливают эрадикационный эффект терапии. Однако, если учесть выраженные гидрофобные свойства желудочной слизи как основной биологической ниши НР, можно выразить сомнение в прямом действии ингибиторов протонового насоса на бактерии *in vivo*.

Считается, что побочные эффекты (ПЭ), возникающие при использовании ингибиторов  $H^+ / K^+$  - АТФазы, вызваны антисекреторным действием препаратов, резким снижением концентрации  $HCl$  в желудке, что препятствует активации пепсиногена и превращению его в пепсин. Это влечёт за собой нарушение процессов пищеварения и возможное возникновение диареи. Последним можно пренебречь, поскольку эффект диареи или запора предопределяется не столько нарушением пищеварения, сколько индивидуальной идиосинক্রазией к препарату [251].

Гораздо важнее нарушение протеолитического каскада, а точнее, его начального (желудочного) этапа. Все пищевые вещества до всасывания во внутреннюю среду организма должны быть расщеплены до мономерного состояния. С гидролизом липидных и углеводных компонентов особых проблем не возникает, поскольку их простые молекулы построены ( даже несмотря на их величину) из небольшого числа компонентов и распадаются на мономеры всего в один или два этапа. С белком дело обстоит гораздо сложнее. Огромное разнообразие природных и искусственных протеинов образовано миллионами сочетаний из 20 аминокислот, выстраивающихся в разнообразной последовательности. Протеиназы, участвующие в гидролизе белковой молекулы, могут воздействовать только на определённые межаминокислотные связи, и поэтому в процессе эволюции животного мира образовался связанный с проксимодистальной топографией желудочно-кишечного тракта каскад ферментов, последовательно катализирующий расщепление белковых полимеров до аминокислот. По меньшей мере пять групп протеиназ участвуют в этом процессе: несколько видов пепсинов из тела и антрального отдела желудка, дуоденаза ( в составе секрета бруннеровых желез), а также трипсин и химотрипсин, вырабатываемые поджелудочной железой, осуществляют полостной гетерофазный гидролиз цельных молекул и их олигомерных фрагментов. Большое число разнообразных амино-, карбокси- и специфических дипептидаз кишечника участвует в конечном ( мембранном) гидролизе низкомолекулярных и димерных фрагментов белковых молекул [251].

Из физиологии пищеварения хорошо известно, что, несмотря на то, что в желудке происходит осуществляемое пепсином расщепление крупных белковых молекул пищи на олигомеры, всё же в результате этого процесса полостного пищеварения образуется до 20% общего объёма аминокислот (мономеров), всасывающихся после пассажа в тонкую кишку во внутреннюю среду организма. Кроме того, в последующих этапах протеолитического

каскада участвуют протеазы, гидролизующие не цельные молекулы белка, а более мелкие их фрагменты. Нарушение любого из этапов протеолиза влечёт за собой уменьшение усвоения белка. Это подтверждается отмеченным существенным снижением белкового статуса у пациентов после резекции желудка, а выключение из пищеварения только зоны дуоденальных желез снижает усвоение белка на 15-20%. Нет необходимости говорить, насколько важно полноценное обеспечение организма белком, который так же требуется для субстратного обеспечения репаративных процессов и заживления язвенного дефекта [251].

Из нежелательных побочных эффектов при использовании омепразола в последнее время упоминают нарушения зрения, включая слепоту (WHO Pharmaceuticals Newsletter Nos, 1 – 2, 1998). Известные случаи поражения глаз связывали с внутривенным применением высоких доз омепразола, распространённом в Германии. Однако в 1998 г. Комитет ВОЗ по лекарствам получил два доклада о повреждении зрения у пилотов после перорального приёма стандартных доз омепразола. Симптомы уменьшились у обоих пациентов после отмены омепразола и приёма витаминов группы В. Хотя причинная связь между симптомами поражения органа зрения и приёмом омепразола определённо не выявлена, отсутствие других видов лечения и исчезновение симптомов после отмены ингибитора водородной помпы эту связь подтверждают. По всей вероятности, в основе осложнений со стороны органов зрения лежит наличие функционально значимых количеств  $H^+ / K^+$  - АТФазы в сетчатке и необратимое связывание с ней ингибитора, хотя подобное предположение требует дополнительной проверки [251].

Блокаторы  $H_2$  - гистаминовых рецепторов не входят в схемы антихеликобактерной терапии, рекомендованные Вторым Маастрихтским соглашением, однако их продолжают активно использовать в лечебной практике. Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов I II поколения (фамотидин)

при использовании в стандартной дозировке уменьшают секрецию HCl максимально лишь на 70%. Несмотря на высокую антисекреторную активность, фамотидин существенно не повышает уровень гастрина в сыворотке крови, что вызвано меньшим угнетением кислотопродукции во время пищевой стимуляции и, несомненно, является некоторым преимуществом по сравнению с омепразолом при длительном использовании препарата. Основные побочные эффекты при применении фамотидина связаны с относительной селективностью действия препарата на гистаминовые рецепторы и воздействием на  $H_2$  – гистаминовые рецепторы не только желудка, но и других органов (слюнные железы, поджелудочная железа, мышцы кишечника, мочевого пузыря, бронхов, мелких и крупных сосудов, а также нейроны головного мозга). Вместе с тем следует отметить, что частота побочных эффектов данных препаратов последних поколений минимальна и не превышает 0,4% [251].

Наиболее частые побочные эффекты наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) и являются, как считают специалисты, результатом антисекреторного действия препарата. Как и в случае с омепразолом, уменьшение продукции HCl влияет на внутрижелудочное превращение пепсиногена в пепсин и потенциально может вызывать нарушение процесса пищеварения. Однако фамотидин влияет максимально только на базальную секрецию, то есть в тот период, когда в активации пепсиногена нет необходимости. Во время пищеварения, в период пищевой стимуляции, фамотидин снижает секрецию HCl лишь на 50% и её достаточно для активации ферментов первого этапа протеолиза. Поэтому диарея, возникающая после приёма данного препарата, ряд исследователей объясняют индивидуальной реакцией организма больного [251].

Разница в механизме действия рассматриваемых групп препаратов отражается на ультраструктуре париетальных клеток. Однако прежде чем

рассматривать механизмы возникновения этих изменений под действием обсуждаемых препаратов, необходимо вспомнить основные характеристики биологии париетальных клеток. Это особенно важно, поскольку при обсуждении механизма действия ингибиторов водородного насоса имеется ряд моментов, необъяснимых с позиции существующих физиологических основ функционирования этих клеток. Считается, что  $H^+ / K^+$  - АТФаза, обеспечивающая транспорт протона, бывает активна только в случае расположения в мембране внутриклеточных секреторных канальцев. Ингибитор водородного насоса, для того чтобы встроиться в  $H^+ / K^+$  - АТФазу на мембране внутриклеточных канальцев и проявить своё блокирующее влияние, должен дважды преодолеть непроницаемую для таких соединений мембрану – базальную и апикальную. Если же она находится в мембране тубуловезикул (ТВ), то она неактивна и ингибитор на неё не действует [702]. Но так ли это?

Более 20 лет назад с помощью морфометрического анализа секреторных мембран париетальных клеток в разные фазы секреторного цикла был расшифрован механизм рециркуляции этих мембран. Секреторные мембраны париетальной клетки включают в себя мембраны ТВ, секреторных канальцев и базолатеральной поверхности. В процессе подготовки к секреции, во время и после неё эти мембраны последовательно перемещаются из одного компартмента в другой, многократно повторяя этот цикл. Такое многократное использование мембран объясняет необыкновенно продолжительную жизнь париетальных клеток, которые после зарождения в шеечной зоне главных желез, дифференцировки, созревания и активации секреции HCl лишь через год достигают дна желез – зоны завершения жизненного цикла. При этом в зрелых париетальных клетках органеллы, ответственные за синтез новых мембран (шероховатый эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи), очень слабо развиты [251, 252].

Исследователи постоянно наблюдали сложные двухконтурные складки базальной плазмолеммы, видели отпочковывание везикул от этих складок, но только с помощью гистохимической реакции и автордиографии  $^{35}\text{Cl}$  удалось доказать, что ТВ образуются из двухконтурных складок базальной плазмолеммы и транспортируют хлор из собственной пластинки в просвет внутриклеточных секреторных канальцев [251].

Естественно, что в отношении морфологической визуализации водорода подобный методический подход неприменим. Однако существуют косвенные данные, свидетельствующие о том, что ТВ в подъядерной зоне париетальной клетки содержат готовую  $\text{HCl}$ . Польский учёный М. Ostrouch [727] ещё в 1936г., введя с помощью микропипетки 0,5% раствор нейтрального красного в цитоплазму париетальной клетки, установил, что её рН равен 6,7-6,8, причём он не изменяется после введения животному гистамина. При внутривенном введении кролику 1% раствора нейтрального красного он накапливается в париетальных клетках. При этом в базальной части клетки вакуоли (ТВ) имеют бледно-оранжевый цвет, а по мере продвижения по цитоплазме в надъядерную зону приобретают красное окрашивание, т.е. их содержимое становится кислым. Эксперимент удался потому, что молекула нейтрального красного (как и метиленового синего) состоит из красящего катиона и аниона хлора. Вследствие этого краситель прodelывает путь, аналогичный ионам хлора, и имеет сродство ко всем клеткам, активно транспортирующим хлор, в частности к париетальным клеткам желудка. Подобные же процессы наблюдаются в клетках солевого органа рыб. Цитируемая работа свидетельствует, что протон (как элемент соляной кислоты) транспортируется внутрь ТВ в момент их прохода через митохондральное сито по пути к внутриклеточным секреторным канальцам [251]. Из сказанного можно заключить, что ингибитору водородного насоса нет необходимости преодолевать две мембраны для воздействия на  $\text{H}^+ / \text{K}^+$  - АТФазу в мембранах секреторных канальцев. Ингибирование помпы, вероятнее всего, происходит на уровне базальной плазмолеммы ещё до

формирования ТВ из её двухконтурных складок. Связанный  $H^+ / K^+$  - АТФазой в мембране ингибитор совершает циклические перемещения, и по мере метаболического обновления помпы ( $H^+ / K^+$  - АТФазы) и собственного распада он прекращает своё воздействие на процесс транслокации протона внутрь ТВ и секреция HCl восстанавливается. Локализация  $H^+ / K^+$  - АТФазы во всех мембранных компартаментах париетальных клеток хорошо выявляется иммуногистохимически как в покое, так и после стимуляции гистамином [251, 701]. Кроме того, эта точка зрения опосредованно подтверждается последней работой Y.Fukushima и соавт. [532], который также иммуногистохимически показал колокализацию  $H^+ / K^+$  - АТФазы и  $H_2$  – гистаминовых рецепторов на мембране париетальной клетки.

При проведении морфометрического анализа субмикроскопической организации обкладочных клеток после двухнедельной монотерапии фамотидином и омепразолом было выяснено, что омепразол вызывает существенные изменения митохондриального аппарата, и прежде всего уменьшение площади единичной митохондрии на 42,65%. Площадь цитоплазмы париетальной клетки, занятая ТВ (носителями HCl) возрастает в 2,5 раза, площадь единичной ТВ в 1,85 раза, а плотность ТВ в цитоплазме лишь в 1,25 раза. Таким образом, возрастание площади клетки, занятой ТВ, происходит вследствие увеличения объёма самих ТВ, а не их количества. Всё это свидетельствует о внутриклеточном характере действия препарата, не только ингибирующего  $H^+ / K^+$  - АТФазу в секреторных мембранах, но и с параллельным угнетением энергетического потенциала митохондриального аппарата, а также перераспределяющего ионы и воду во внутриклеточных компартаментах. ТВ после отпочковывания от двухконтурных складок базальной плазмолеммы париетальных клеток переносят ионы хлора из собственной пластинки в просвет внутриклеточных канальцев. По мере их перемещения по цитоплазме внутрь ТВ с помощью  $H^+ / K^+$  - АТФазы переносятся ионы водорода и образуется HCl. Омепразол блокирует



накопление ионов водорода внутри ТВ и предотвращает образование кислоты, не затрагивая при этом сам процесс секреции и рециркуляции мембран [251].

Фамотидин, блокирующий  $H_2$  – гистаминовые рецепторы на базальной поверхности клетки, останавливает часть передаваемых стимулирующих сигналов. Вследствие этого в предсекреторный период происходит ещё большее накопление секреторных мембран в ТВ (увеличение в 5 раз), хотя плотность ТВ в клетке и их объём почти не меняются. Поэтому секреторный потенциал париетальной клетки при лечении фамотидином возрастает. Часть этого потенциала реализуется при пищевой стимуляции через другие рецепторы внешней мембраны париетальной клетки (гастриновые, ацетилхолиновые). Это доказывается усилением антисекреторного действия фамотицина, если одновременно применить холиноблокаторы. Однако уменьшение в 2 раза фамотидином выделение HCl после стимуляции свидетельствует о ключевой роли  $H_2$  –гистаминовых рецепторов в передаче секреторного стимула париетальной клетки [251].

Однако ингибция функции париетальных клеток имеет и негативные последствия как для самой клетки, так и для организма в целом. В условиях значительного увеличения рН существует явная угроза активации другой инфекции, что будет способствовать атрофическим и метапластическим изменениям в СО, особенно при повторном приёме препарата. Кроме того, доказано, что блокаторы протоновой помпы способствуют образованию грубой рубцовой ткани, стимулируя рост соединительной ткани. Атрофия СО встречается в 3 раза чаще у лечившихся омепразолом, чем у нелечившихся этим препаратом [357]. Как следствие омепразол вызывает атрофию у 18% больных [281].

Перед поступлением в системный кровоток эти препараты подвергаются пресистемному метаболизму в печени, осуществляемому системой цитохрома Р-450 (изоформами CYP2C19 и CYP3A4), вследствие чего их биодоступность

может варьировать в широких пределах – от 40 до 80% принятой дозы [228]. Конкурируя с ферментами, данные препараты могут нарушать метаболизм других лекарств, зависящий от этих же изоформ. Данные препараты при их длительном приёме способствуют развитию гипергастринемии, которая наиболее часто встречается на фоне инфицированности НР у лиц с выраженным гастритом и атрофией в фундальном отделе желудка. Вследствие сильного подавления желудочной секреции этими препаратами по принципу обратной связи могут увеличиваться синтез и секреция гастрина G-клетками в антральном отделе желудка [228]. Такой вид дисгормоноза приводит к гиперплазии G и D-клеток, а также энтерохромаффиноподобных клеток (ECL), расположенных вокруг париетальных клеток в нижней трети желудочных желез и богатых гистамином [281].

При применении препаратов, блокирующих  $H_2$  – гистаминовые рецепторы, у пациентов с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями печени и почек возможны поражения кровотворной системы – агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения. Менее, чем у 2% больных описаны случаи появления запоров или диареи, тошноты и рвоты, отмечалось повышение активности трансаминаз и гамма - глутамилтранспептидазы, а также уровня креатинина в сыворотке крови. Все эти ПЭ исчезают в течение 3 – 4 сут после отмены препаратов. Вследствие проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер в 2 – 3,5% случаев наблюдались головокружение, спутанность сознания, головная боль, сонливость, утомляемость и общая слабость, депрессия и галлюцинации, особенно у пожилых больных или пациентов с нарушением функции печени или почек. Возможны реакции гиперчувствительности, включающие лихорадку, сыпь, артралгию, миалгию, анафилаксию. Значительно реже описывают развитие острого панкреатита, брадикардии и антриовентрикулярные блокады. Сообщается о случаях гинекомастии и импотенции [228].

В последнее время появились работы, свидетельствующие, что применение некоторых противоязвенных препаратов может привести к изменению иммунного статуса больных ЯБ. В первую очередь это относится к блокаторам  $H_2$ -рецепторов гистамина. Они влияют на функцию лейкоцитов и развитие реакции замедленного типа. По данным ряда авторов, применение циметидина уменьшает количество Т-хелперов, но увеличивает содержание IgG в крови. Высказывается даже сомнение в целесообразности назначения блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина больным ЯБ при низких показателях Т-системы иммунитета. Однако вопрос о влиянии противоязвенных препаратов на клеточный и гуморальный иммунитет больных ЯБ ещё недостаточно выяснен [234].

ПЭ препаратов, ингибирующих протонную помпу париетальных клеток желудка, отмечаются у 1 – 4% случаев. В 1 – 2,5% случаев при приёме омепразола и лансопрозола встречаются жалобы на сухость во рту, тошноту или рвоту, диарею, метеоризм, боли в животе. В 1 – 2% случаев ПЭ представлены жалобами, связанными с влиянием на центральную нервную систему: головной болью и головокружениями, недомоганием, парестезиями, мышечными и суставными болями, депрессией, нарушениями зрения. Меньше чем в 1% наблюдений имеются кожные реакции: сыпь, крапивница и кожный зуд. При биохимическом исследовании сыворотки крови может отмечаться повышение уровня печёночных ферментов и щелочной фосфатазы, косвенно указывающее на нарушение функции печени. Возможны и гематологические нарушения – эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения. Избыточный рост кишечной микрофлоры на фоне приёма ИПП связывают с деконъюгацией жирных кислот, которая, как полагают, лежит в основе наблюдаемой мальабсорбции [228]. Поэтому академик В.И.Комаров назвал блокаторы протонной помпы “стратегическим резервом гастроэнтерологии”, который следует использовать только при наличии достаточного количества веских оснований [357].

Особо стоит остановиться на структурных изменениях в гормонопродуцирующих клетках гастродуоденальной зоны как следствия дисгормоноза, вызываемого применением антисекреторных средств, учитывая тот факт, что дисгормоноз тесно связан с процессами онкопатологии.

В серии экспериментов на лабораторных животных показано, что при длительном введении омепразола в слизистой оболочке желудка происходят существенные структурные изменения: отмечается гиперплазия гастринпродуцирующих клеток (G-клеток) и гипертрофия слоёв слизиобразующих клеток (вследствие гипергастринемии). Эти изменения отражают активизацию компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на перестройку структуры секретирующей ткани в ответ на глубокое торможение секреции и утрату регуляторными центрами компонента отрицательной обратной связи (торможение соляной кислоты). Описанный компенсаторно-приспособительный процесс получил название гастринового механизма (Axelson J. et al., 1988). Позднее были получены дополнительные сведения правильности понимания упомянутого механизма: несколько коллективов учёных продемонстрировали, что длительное (более 2 лет) торможение кислотообразования у крыс путём введения им лосека (омепразола) или блокаторов  $H_2$ -рецепторов (включая ранитидин) вызывает гипергастринемию и гиперплазию энтерохромаффинных клеток, что может впоследствии даже повлечь развитие карциноида из этих клеток (Ruberg V., 1989)[90].

В ряде других исследований на животных было обнаружено, что при гипергастринемии, вызванной непрерывной инфузией гастринина со скоростью 5 мкг/(кг\*ч) в течение 1 мес как без воздействия дополнительных факторов, так и в сочетании с резекцией части тела желудка, через 1 – 3 мес также происходит гиперплазия нейроэндокринных клеток. В ряде исследований на протяжении 12 мес крысам вводили лосек в высоких дозах – по 14 мг/ (кг\*сут). У всех

животных отмечалась выраженная гиперплазия нейроэндокринных клеток. Затем введение препарата прекращали и животных наблюдали на протяжении последующих 12 мес. Происходили нормализация концентраций гастрина в плазме крови и нивелирование гиперплазий нейроэндокринных клеток – к концу срока наблюдения эти показатели не различались у животных опытной и контрольной групп. Карциноиды из энтерохромаффинных клеток также уже не обнаруживались [90].

Воздействие длительного (до 5,5 лет) введения лосека на состояние эндокринных клеток слизистой эпителия желудка изучалось также на больных. **10 пациентам (!?)** с язвенной болезнью желудка назначали лосек по 40 – 60мг/сут. На фоне этого лечения в течение 1-го года отмечалось выраженное увеличение числа аргирофильных нейроэндокринных клеток. В последующем изменений выраженности этого признака не отмечалось (Lamberts R. et al.,1988). В некоторых других исследованиях у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рефлюкс-эзофагитом, получавших лосек по 20-40 мг/сут, также не наблюдалось ни гиперплазии нейроэндокринных или париетальных клеток, ни каких-либо других диспластических или неопластических цитологических изменений ( Brunner G. et al.,1990)[90].

Подобные результаты дали повод ряду авторов утверждать, что вопрос об онконастороженности при применении омепразола можно снять [90]. С нашей точки зрения об этом говорить ещё рано. Экспериментальные исследования на животных проводились либо еще до открытия НР-инфекции, либо тогда, когда ещё не были созданы устойчивые модели НР-гастрита на животных (мышинные модели для изучения патогенеза НР были созданы в 1991-1995гг [603, 679], а альтернативные модели для изучения патогенеза рака, связанного с НР, были разработаны на хорьках и монгольских тушканчиках в 1997г) [522, 683], что существенно сказалось на достоверности результатов, так

как не было отслежено воздействие антисекреторных препаратов на слизистую желудка в присутствии этиологического фактора, вызывающего хронический гастрит типа В (в обычных условиях у лабораторных животных НР-инфекция на слизистой отсутствует)[111].

При проведении исследований на больных язвенной болезнью кроме мизерного количества обследованных также не были учтены многие нюансы, связанные с особенностями стадийности развития хронического гастрита типа В – основы для развития ЯБ, что отразилось на достоверности результатов. Как известно, язвенный процесс формируется при любой стадии хронического гастрита (кроме стадии, когда наступает полная атрофия слизистой), одним из основных показателей которой является уровень кислотности. Нами проводились исследования по влиянию омепразола на степень снижения секреции при различных стадиях развития данного патологического процесса (таблица 16).

Таблица 16

Изменение уровня кислотности у больных хроническим гастритом типа В в различной стадии развития патологического процесса на фоне лечения омепразолом.

Количество обследуемых	Показатели уровня кислотности (в УЕ)	
	До лечения М ± м	На фоне лечения М ± м
10	23,5 ± 0,3	14,4 ± 0,3
10	18,3 ± 0,4	9,4 ± 0,3
10	12,5 ± 0,4	4,7 ± 0,4
10	8,3 ± 0,4	0
10	4,8 ± 0,3	0

\* УЕ - условные единицы: 1 УЕ соответствует 1 подуровню шкалы вычисления рН желудочного сока по методике Чернобрового В.Н., принимая анацидность за 0 ( 25 подуровней – 25 УЕ).

При проведении исследований было выяснено, что при стандартных дозировках данного препарата у больных хроническим гастритом типа В кислотность снижается до следующего уровня, согласно шкале вычисления по методике Чернобрового В.Н. [377]: гиперацидность выраженная снижается до нормацидности, гиперацидность умеренная - до гипоацидности умеренной, нормацидность – до гипоацидности выраженной, и только при исходном уровне, соответствующем гипоацидности умеренной и гипоацидности выраженной уровень кислотности падал до уровня анацидности [107]. Поэтому и ответная реакция со стороны гормонопродуцирующих клеток гастродуоденальной зоны может быть неоднозначной. Кроме того, не надо забывать, что кроме гистаминовой и гастриновой стимуляции секреции соляной кислоты существует ещё и ацетилхолиновая стимуляция [281], которая при истощении гормонопродуцирующих клеток, участвующих в процессе регуляции желудочной секреции, может стать основным источником стимуляции париетальной клетки.

Кроме того, при проведении исследований надо учитывать психо-эмоциональный фон больных, связанный как с индивидуальными особенностями пациента, так и окружающим его миром: семейное положение, вид трудовой деятельности и т.д., что неизбежно сказывается на иммунном статусе пациента, а, соответственно, и на условиях для жизнедеятельности НР в полости желудка: снижение иммунитета способствует росту степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекции, и, следовательно, усиливает негативное воздействие данного микроорганизма на слизистую [11, 15, 34]. Не надо забывать, что и кислотно-пептический фактор является врагом НР-инфекции [281], поэтому его снижение на фоне низкого иммунитета может

привести к непредсказуемым последствиям, наиболее вероятным из которых - **рак желудка.**

Первоначальный восторг врачей по поводу высокой эффективности этих препаратов при заживлении язвенных дефектов постепенно сменяется разочарованием из-за высокого уровня рецидивов и неизбежных осложнений. При длительном медикаментозном лечении блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов повышается частота рецидивов. При дуоденальной язве рецидив возникает в среднем в 17-35% наблюдений в течение первого года. При этом ежемесячный прирост числа рецидивов при длительном лечении составляет около 2%. По сводным данным европейских специализированных центров, при длительном применении циметидина рецидивы язв спустя 6 мес составили 16%, спустя 1 год – 26%, через 2 года – 38%, через 3 года – 58%. Отмена приёма  $H_2$ -блокаторов ведёт к рецидиву язвы у 10% больных в течение 1 мес и приближается к 100% через 18 мес. Из этих исследований не исключались и ингибиторы протонной помпы. Нельзя не упомянуть и чрезмерно высокую стоимость длительного консервативного лечения, и развитие в ряде случаев побочных эффектов в виде гинекомастии, импотенции, головокружения и временами помутнения сознания [92].

В свою очередь рецидивы ЯБ нередко сопровождаются тяжёлыми осложнениями. При так называемых клинически бессимптомных рецидивах осложнения составляют 40%, и в первую очередь это перфорации и массивные кровотечения из вновь образующихся язв [92]. Данное проявление получило название синдрома “рикошета”(отмены) и рядом исследователей связывается с резким повышением уровня кислотности после прекращения приёма данных групп препаратов [281]. Однако результаты наших исследований не согласуются с этим мнением (таблицы 17,18,19).

Таблица 17



Изменение уровня обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией у больных ЯБ ДПК в различные фазы патологического процесса под воздействием различных форм лечения – блокаторов  $H_2$ - гистаминовых рецепторов и антихеликобактерных препаратов (на примере 60 обследованных больных).

Период исследования	Топографическая зона желудка	Уровень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией («+»), $M \pm m$	
		Терапия блокаторами $H_2$ - гистаминовых рецепторов	Терапия антихеликобактерными препаратами
Фаза обострения (до лечения)	Антральный отдел желудка	$2,5 \pm 0,12$	$2,4 \pm 0,12$
Фаза ремиссии (после лечения)		$2,8 \pm 0,12$	$0,7 \pm 0,12$
Фаза нового обострения		$2,8 \pm 0,13$	$2,5 \pm 0,11$
Фаза обострения (до лечения)	Тело желудка	$1,8 \pm 0,13$	$1,8 \pm 0,13$
Фаза ремиссии (после лечения)		$2,7 \pm 0,13$	$0,8 \pm 0,13$
Фаза нового обострения		$2,8 \pm 0,12$	$1,9 \pm 0,11$

Таблица 18

Изменение уровня кислотности у больных ЯБ ДПК в различные фазы патологического процесса под воздействием различных форм лечения – блокаторов  $H_2$ - гистаминовых рецепторов и антихеликобактерных препаратов (на примере 60 обследованных больных) (в УЕ).

	Виды проводимой терапии
--	-------------------------

Период исследования	Терапия блокаторами H <sub>2</sub> –гистаминовых рецепторов M ± m	Терапия антихеликобактерными препаратами M ± m
Фаза обострения (до лечения)	14,5 ± 0,63	14,8 ± 0,7
Фаза ремиссии (после лечения)	10,5 ± 0,65	21,4 ± 0,89
Фаза нового обострения	11,4 ± 0,68	14,6 ± 0,68

- УЕ - условные единицы: 1 УЕ соответствует 1 подуровню шкалы вычисления рН желудочного сока по методике Чернобрового В.Н., принимая анацидность за 0 ( 25 подуровней – 25 УЕ).

Таблица 19

Сроки новых рецидивов заболевания у больных ЯБ ДПК после различных форм лечения – блокаторов H<sub>2</sub>- гистаминовых рецепторов и антихеликобактерных препаратов (на примере 60 обследованных больных).

Сроки новых рецидивов (в мес)	Виды проводимой терапии			
	Терапия блокаторами H <sub>2</sub> –гистаминовых рецепторов		Терапия антихеликобактерными препаратами	
	Количество больных	%	Количество больных	%
0 - 3,0	12	40	-	-
3,1 - 6,0	11	36,7	2	6,7
6,1 - 9,0	6	20	7	23,3
9,1 - 12,0	1	3,3	10	33,3
Больше 12,0	-	-	11	36,7

При проведении сравнительной характеристики наличия и степени обсеменения СОЖ НР-инфекцией и уровня рН желудочного сока у больных, которые получали блокаторы  $H_2$ –гистаминовых рецепторов по поводу ЯБДПК с этими же параметрами у тех же больных при новых рецидивах после отмены приёма препаратов данной группы, выясняется, что у пациентов достоверно повышается степень обсеменения НР на слизистой желудка, при этом уровень кислотности желудочного сока, как правило, становится ниже. Эти данные свидетельствуют о ведущей роли концентрации НР-инфекции в формировании рецидива язвы, которая увеличилась вследствие улучшения условий для развития данной инфекции из-за снижения кислотности желудочного сока под воздействием блокаторов  $H_2$ –гистаминовых рецепторов [41].

Кроме того, по нашим данным, совместное применение антисекреторных препаратов с Де-Нолом резко снижает антихеликобактерную активность последнего (таблица 20).

Таблица 20

Качество эрадикации у больных хроническим гастритом типа В, получавших Де-Нол в виде монотерапии и в сочетании с антисекреторными препаратами.

Варианты эрадикации	Монотерапия		В сочетании с антисекреторными препаратами	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
1. Полная эрадикация (в обоих отделах желудка – в антральном и теле)	18	72	5	20
2. Эрадикация в одном из отделов желудка	2	8	5	20
3. Снижение уровня НР в				

обоих отделах желудка без полной эрадикации	3	12	7	28
4.Отсутствие эрадикации	2	8	8	32

С нашей точки зрения, это связано с оптимумом антихеликобактерного действия Де-Нола, который начинается при рН среды 2,5 – 3 и возрастает в более кислой среде. Применение данного препарата в сочетании с антисекреторными средствами без учёта стадии развития хронического гастрита типа В, для каждой из которых характерен свой уровень кислотности, приводит к снижению эффективности Де-Нола из-за повышения рН среды за пределы оптимума его действия [25].

Второй большой группой препаратов, широко используемых в схемах антихеликобактерной терапии, являются антибактериальные средства. В различных странах антибиотики составляют от 6 до 21% объёма рынка лекарственных препаратов и доля их с каждым годом возрастает. На долю антибактериальных препаратов приходится 3 – 25% от общих назначений лекарственных препаратов, а в стационаре необходимость их применения существенно возрастает. По экспертным данным, до 30-40% госпитализированных больных общетерапевтического профиля, в том числе и гастроэнтерологического, нуждаются в проведении антибактериальной терапии, однако, с позиции рациональной химиотерапии только половина больных лечатся адекватно. Как правило, причиной тому является приверженность старым схемам лечения и недостаточная квалифицированность врачей, назначающих антибиотики, а также отсутствие информации о новых препаратах. Кроме того, в повседневной практике врачи не всегда считают нужным прибегать к услугам микробиологических лабораторий. Причиной тому – часто недостаточная техническая оснащённость, а, с другой стороны, -

отсутствие достаточного выбора антибиотиков и необходимость лечить тем, “что есть в отделении”. Чаще всего ограниченный выбор препаратов позволяет “пассивной” части врачебного персонала оправдывать ограниченность своих знаний и отсутствие желания отслеживать новые данные литературы.

Низкая востребованность результатов микробиологического анализа связана и с недопониманием их ценности и возможной области применения. Обычно врач настроен на “мгновенный” результат бактериологического исследования с целью выбора и коррекции проводимой терапии. Сегодня это, как правило, не представляется возможным. Но в то же время микробиологическая оценка часто оказывается необходимой для определения преобладающих микроорганизмов и уровня их резистентности к антибиотикам. Именно такие данные должны быть положены в основу разработки стандартов антибактериальной терапии и профилактики, где должны быть определены препараты выбора первого (стартовой терапии), второго, третьего ряда [271].

Особую проблему представляет собой рациональное сочетание этиотропных и патогенетических средств лечения при тяжёлом течении болезни, которая сочетается с другой патологией, что особенно характерно для больных ЯБ пожилого и старческого возраста, у которых сложность заживления язвенных дефектов обусловлена замедлением репаративных процессов вообще и регенерации слизистой в частности [100]. В этих условиях следует учитывать существенные нарушения метаболизма, особенно на клеточном уровне, и расстройства микроциркуляции, которые часто приводят к такому осложнению ЯБ, как массивное кровотечение [31], что значительно изменяет фармакодинамику и фармакокинетику большинства препаратов. Известно, что многие антибиотики и противовирусные препараты неэффективны на фоне ацидоза, низкого окислительного потенциала,

нарушений электролитного обмена, и поэтому введение их, особенно в больших дозах, усиливает лекарственную интоксикацию [233].

**Следует признать, что наибольших успехов в терапии инфекционных болезней удаётся добиться, если возбудитель не вызвал существенного повреждения на уровне клеток или в системе микроциркуляции. Вместе с тем внутриклеточная локализация характерна для многих инфекций, широко распространённых в настоящее время. Примером могут служить герпетическая, цитомегаловирусная инфекции, микоплазмоз, хламидиоз, ВИЧ-инфекция, токсоплазмоз и др. [233]. К такому виду инфекции, исходя из его выше перечисленных свойств, можно смело отнести и *Helicobacter pylori*. НР высокочувствительны к различным антибиотикам *in vitro*, но чувствительность их к тем же антибиотикам *in vivo* резко ограничена, так как в организме или антибиотики не достигают НР, что объясняет неэффективность коротких курсов антихеликобактерной терапии, или микроорганизмы приобретают кокковидную форму, резистентную к терапевтическим воздействиям [99].**

Несмотря на то, что официально рекомендованные схемы лечения ЯБ, по усреднённым данным, довольно эффективны, всё же их действенность колеблется от 65% до 87% и в подавляющем большинстве случаев зависит от чувствительности НР к применяемым антибактериальным препаратам, входящим в схемы лечения [78, 548].

Устойчивость (резистентность) патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, применяемым для их уничтожения, в настоящее время является весьма актуальной проблемой. Это связано с неуклонным ростом резистентности микроорганизмов, которая за последние годы приобрела не только локальный, а и глобальный характер [78, 693]. В полной мере это относится и к заболеваниям, вызванным НР, базисное лечение которых по существу сводится к уничтожению этой инфекции. В последние

годы такое лечение представляет собой всё более сложную и трудную задачу, поскольку существуют штаммы НР, резистентные к применяемым антибактериальным препаратам, и их число неуклонно возрастает. Резистентные штаммы НР значительно труднее поддаются эрадикации, что снижает эффективность рекомендуемых в настоящее время схем АГБТ на 20-50% и делает их экономически невыгодными. Так, именно с возросшей резистентностью НР к антибактериальным препаратам связывают рост заболеваемости и осложнений, связанных с патологией органов пищеварения, таких как осложнённое течение ЯБ ДПК и ЯБЖ, рак желудка и др., а соответственно – значительно большие затраты на лечение. Последнее является уже не только медицинской, а социально-экономической проблемой [78].

Большие успехи в изучении генетики и иммунохимии НР создали предпосылки для разработки методов активной иммунизации против хеликобактерной инфекции. В частности, были предприняты успешные попытки пероральной и интраназальной иммунизации животных с помощью специфической уреазы, сочетания уреазы с IgA и аттенуированных штаммов *Salmonella typhimurium*, несущих ген уреазы НР. Весьма обнадеживающие результаты были получены также при иммунизации мышей штаммом SS1 *H. pylori* с геном *flaA::km*. Следует, однако, подчеркнуть, что вопрос о том, нужна ли вообще иммунизация в случае НР-инфекции, весьма дискуссионен. Учитывая, что основная роль в заражении людей НР принадлежит низкому уровню жизни и неудовлетворительным санитарно-гигиеническим условиям, успехов от профилактической вакцинации ожидать трудно [179]. Поэтому основным направлением в лечении хронического хеликобактериоза остаётся создание новых схем антихеликобактерной терапии и поиск путей предупреждения развития резистентности к препаратам, входящих в эти схемы.

В настоящее время описана резистентность НР к следующим группам антибактериальных препаратов: нитроимидазолам, макролидам, фторхинолонам, производным рифампицина, полусинтетическим пенициллинам.

Известно, что развитие первичной резистентности у микроорганизмов к тем или иным антибактериальным препаратам зависит от частоты их применения населением страны или конкретного региона. Развитие первичной резистентности НР к вышеперечисленным средствам связывают с их довольно частым использованием для лечения инфекционных и респираторных заболеваний. Вторичная резистентность у бактерий НР развивается вследствие применения АГБТ.

Наибольшая резистентность наблюдается к производным нитроимидазола – метронидазолу и тинидазолу. В различных странах резистентность к метронидазолу колеблется от 10 до 90% [2]. В настоящее время первичная резистентность к нитроимидазолам в развитых странах составляет в среднем 30 – 35%, что связано с частым применением их в гинекологической практике и при венерических заболеваниях, а в развивающихся – до 50 – 60% (нитроимидазолы используются также для лечения амебиаза, лямблиоза, трихомониаза – довольно распространённых заболеваний в развивающихся странах). Так, в странах Африки, Латинской Америки, Юго-Восточной Азии процент штаммов НР, первично резистентных к производным нитроимидазола, в популяции колеблется от 50 до 100 [78, 643]. В странах Восточной Европы с невысоким уровнем жизни ( в т.ч. и в странах СНГ) доля первично резистентных штаммов НР к нитроимидазолам достигает 20-40%. Первичная резистентность НР к метронидазолу в России составляла около 30% [78, 200], однако наметилась тенденция к росту: с 36,1% в 1996 году резистентность выросла до 56,6% в 1998 году [2]. В странах Западной Европы, по данным Европейского мультицентрового исследования, в 1991 году средний уровень



первичной резистентности НР к метронидазолу составлял 25,6% [78, 513], а к 1996 году средний уровень резистентности достиг 50% [2].

Вторичная резистентность НР к применяемым антибиотикам, как правило, связана с неадекватным лечением: заниженными дозами препаратов, применением неполноценных схем АГБТ (с использованием двух препаратов), несоблюдением сроков лечения и кратности приёма или неправильной оценкой эффективности эрадикации. Механизм развития вторичной резистентности НР предположительно связан с мутациями бактерий.

Вторичная резистентность НР к нитроимидазолам в развитых странах в 1996 году составляла 50% [78, 694], а в развивающихся – 80-100%. Так, бесконтрольное использование метронидазола в лечении ЯБ привело к росту вторичной резистентности в Гонконге с 22% в 1991 году до 73,2% в 1995 [78, 657]. В России вторичная резистентность к метронидазолу у больных, получавших антихеликобактерную терапию по поводу ЯБ, составила 100% [200].

Уровень первичной резистентности НР к макролидам, например, кларитромицину, в Европе составляет 2 – 15% и связан, по-видимому, с частым использованием препаратов этой группы для лечения респираторных инфекций [78, 825]. В развивающихся странах, где кларитромицин применяется нечасто, резистентность к нему значительно ниже, а в некоторых – пока не обнаружена. По данным Российской Группы по изучению НР за 1997 год, первичная резистентность бактерий к данному препарату не выявлена. Вторичная резистентность НР к кларитромицину в развитых странах сегодня достигает 40%. В России пока наблюдается полная чувствительность бактерий к этому препарату [200].

Частота резистентности НР не одинакова в различных регионах – т.е. она имеет локальный характер и в различных регионах значительно отличается. Например, резистентность к метронидазолу колеблется в различных странах

Европы от 45% в Германии и 30% во Франции - до 80% в Албании. Причём, она имеет тенденцию к неуклонному росту. Так, в странах Западной Европы резистентность к метронидазолу возросла с 31,8% в 1991 году до 46% в 1995 году, а к кларитромицину – с 0 до 8,5 % в 1997 году [78, 562].

Первичная резистентность НР к фторхинолонам (ципрофлоксацину, офлоксацину, норфлоксацину) составляет, в среднем, 1% . Наряду с этим, отмечена довольно высокая вторичная резистентность бактерий к фторхинолонам – до 30% в развитых странах. Данных о резистентности НР к данной группе препаратов в развивающихся странах пока не имеется [78, 200].

О первичной резистентности НР к производным рифампицина пока не сообщалось. Имеются единичные сведения о развитии вторичной резистентности у бактерий к препаратам этой группы (до 5%), что, возможно, связано с довольно редким включением их в схемы АГБТ [78, 692].

До недавнего времени не сообщалось о выделении в странах Западной Европы штаммов НР, резистентных к полусинтетическим пенициллинам (амоксициллину) и нитрофуранам, несмотря на то, что эти препараты широко применялись в схемах АГБТ [200]. Довольно низкая резистентность НР (не более 5%) наблюдается к антибиотикам группы тетрациклина - как в развитых, так в развивающихся странах, хотя они применяются довольно часто [78, 634]. Практическое отсутствие или низкий процент резистентности бактерий к кларитромицину, амоксициллину и фторхинолам у населения развивающихся стран связаны с ограничением их применения: ввиду отсутствия собственного производства этих антибиотиков и высокой стоимости импортируемых препаратов [78].

Не описывалась резистентность НР к медикаментам нитрофуранового ряда. Также не отмечено до сих пор развития резистентности бактерий к препаратам коллоидного висмута. Несмотря на то, что препараты, содержащие висмут, в частности, наиболее эффективный из них -

**коллоидный висмут субцитрат (Де-нол), для лечения ЯБ применяются несколько десятилетий, резистентности к ним у НР до сих пор не обнаруживалась [78].**

Исследования последних лет показали, что повышение доз антибактериальных средств не преодолевает резистентности НР, а лишь приводит к увеличению частоты побочных эффектов.

Применение комбинаций антисекреторных препаратов, солей висмута и антибактериальных средств позволяет при условии успешного подавления НР снизить процент рецидивов до 5 и менее в год. В то же время частота побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии широко варьирует и может достигать 63%, а у 3 – 10% больных служит причиной преждевременного прекращения лечения [62, 228, 490, 632, 732, 821].

При применении амоксициллина в 2 – 3% случаев отмечается токсическое влияние на органы кроветворения в виде нейтропении, тромбоцитопении и нарушения коагуляции у больных с почечной недостаточностью, что связывается с удлинением периода полувыведения препарата. Ряд авторов сообщают об уменьшении выраженности ПЭ амоксициллина при сокращении длительности лечения до 1 нед [228, 415, 719, 732].

Развитие лейкопении возможно и при употреблении метронидазола. Описаны изменения вкусовых ощущений, выраженный металлический привкус и сухость во рту. Очень часто применение метронидазола вызывает потемнение мочи. Нейротоксичность препарата проявляется атаксией и слабостью, а при отравлении возможно развитие периферической нейропатии и эпилептиформных припадков [228, 339].

При использовании тетрациклина наиболее характерным являются нарушения функции ЖКТ в виде появления изжоги, дисфагии, тошноты и рвоты вследствие раздражения стенки желудка, что обуславливает

необходимость приёма всех тетрациклинов с большим количеством воды (250-300 мл). При приёме тетрациклина возможны появление изъязвлений ротоглотки, чёрный «волосатый» язык (гипертрофия сосочков языка) и зуд в области заднего прохода, которые могут быть связаны частично с ростом оппортунистических инфекций (*Candida albicans*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *S.Staphylococcus*), а частично – с дефицитом витаминов группы В, которые также целесообразно включать в терапию с профилактической целью. Использование тетрациклина может приводить к головокружению и неустойчивости при ходьбе, редко возникает доброкачественная внутричерепная гипертензия, проявляющаяся головными болями и нарушением зрения. Кроме вышеперечисленных ПЭ описаны случаи развития нефрогенного несахарного диабета. Антибиотики этой группы ингибируют синтез белка в бактериальной клетке, что вызывает повышение уровня мочевины сыворотки крови и называется антианаболическим эффектом, который особенно важно учитывать при заболеваниях почек и у пациентов пожилого возраста. Тетрациклин, способный образовывать хелаты с фосфатом кальция, избирательно поглощается растущей тканью зубов, что приводит к гипоплазии дентальной эмали, её пигментации (жёлтый или коричневый цвет), неправильному росту клыков и склонности к кариесу [228].

П.Г. Сторожук и соавт. в работе на гемолизированных эритроцитах *in vitro* изучали влияние метронидазола и тетрациклина, используемых в антихеликобактерной терапии, на активность ферментов антирадикальной защиты (ФАРЗ) – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КА). В эритроцитах неизбежно образуются реактивные кислородные радикалы (РОР) –  $O_2^-$ ,  $\cdot OH$  и  $H_2O_2$ , вызывающие перекисное окисление липидов плазматических мембран и ингибирующиеся эритроцитарной системой ФАРЗ. Система РОР-ФАРЗ участвует в инициации процессов оксигенации гемоглобина и обуславливает

антибактериальные свойства эритроцитов. Установлено, что метронидазол и тетрациклин снижают активность Г- 6 – ФДГ на 18-56%, КА – на 10-18% и повышают активность СОД на 12-24% [228, 338]. Исходя из изложенного, эти препараты оказывают ингибирующее действие на активность системы ФАРЗ, что негативно отражается на устранении РОР, оксигенации гемоглобина и антибактериальной защите эритроцитов.

Макролидные антибиотики хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы, как правило, они не проходят через гематоэнцефалический барьер [339]. Метаболизм макролидов осуществляется в печени при участии цитохрома Р-450 (изоформа СУ3А4) [228]. Период полувыведения макролидов составляет в среднем 1,5 ч, а при циррозе печени и печеночной недостаточности он значительно увеличивается [228, 836]. В процессе биотрансформации макролидные антибиотики связываются с цитохромом Р-450 и образуют с ним неактивные комплексы. Тем самым макролиды могут тормозить метаболизм в печени других лекарственных средств, повышая их концентрацию в крови и усиливая риск токсичности [594]. Данный эффект оказывается актуальным в комплексной антихеликобактерной терапии, включающей наряду с антибактериальными препаратами  $H_2$  – блокаторы и ИПП, которые также угнетают микросомальные ферменты печени, что приводит к усилению неблагоприятных действий антибактериальных средств. При применении макролидов *per os* характерными являются реакция ЖКТ в виде дискомфорта в эпигастральной области, тошноты и рвоты, нарушений вкуса, стоматитов, глосситов [228, 339, 793]. Гепатотоксическое действие макролидных антибиотиков проявляется симптомами холестаза, жировой инфильтрации печени и гепатита. В литературе описано появление синдрома Стивенса-Джонсона (злокачественный вариант экссудативной эритемы) при использовании макролидов [228]. Высокая частота ПЭ была выявлена при включении в схемы лечения ЯБ, ассоциированной с НР,

кларитромицина. По мнению М. Al-Assi, до 45% больных при приёме кларитромицина испытывают головную боль, нарушения вкуса, тошноту, рвоту, боли в животе и понос [404].

Кроме органотропных и аллергизирующих побочных реакций антибиотикотерапии не менее важным является нарушение нормальной микрофлоры кишечника [228, 470, 688]. В случае перорального применения антибактериальных препаратов возможны слущивание эпителия, некротические изменения, атрофия и нарушение строения слизистой оболочки тонкой кишки. В ряде случаев это способствует развитию грибкового поражения кишечника (чаще грибами рода *Candida*). Следует отметить, что для развития дисбактериоза и грибкового поражения большое значение имеет превышение терапевтической дозы и сроков применения используемого антибиотика [160, 228, 390].

При ЯБ, как правило, ещё до начала антихеликобактерной терапии у 84% пациентов отмечаются различные нарушения микробиоценоза кишечника [228]. Дисбиотические нарушения характеризуются смешанным дефицитом лакто- и бифидобактерий, причём у 1/3 больных эти представители облигатной микрофлоры кишечника отсутствуют полностью, кроме того, у 37% больных обнаруживаются условно патогенные микроорганизмы (*Candida albicans*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*). Длительное использование антисекреторных препаратов усугубляет степень этих нарушений вследствие угнетения кислотообразования и снижения барьерной функции желудка. В свою очередь нарушение нормальной микрофлоры отягощает течение основного заболевания и ухудшает его прогноз [194, 228].

Наиболее существенными факторами, определяющими плохую переносимость антихеликобактерной терапии, служат пожилой возраст и наличие сопутствующей патологии почек, печени и желчевыводящих путей. Поэтому в таких случаях необходимо постоянное наблюдение пациента: оценка

его самочувствия, выявление жалоб, физикальное обследование и контроль лабораторных показателей. Остаются актуальными и до конца нерешёнными вопросы доз и комбинаций лекарственных препаратов, а также частота появляющихся побочных реакций в зависимости от пола, возраста, наличия основной и сопутствующей патологии.

Важной является проблема отсроченного влияния эрадикационной терапии. В литературе имеются сообщения о том, что у некоторых больных ЯБЖ и ЯБ ДПК после эрадикации НР выявляется гастроэзофагальный рефлюкс с эзофагитом, отмечается прогрессирование атрофических изменений в теле желудка, развитие аутоиммунных нарушений. У этих больных, как правило, обнаруживаются антитела к покровному эпителию и к париетальным клеткам желудка, а эрадикационная терапия при этом не предупреждает развитие атрофии и гипохлоргидрии, являющихся факторами риска развития рака и лимфом желудка [228, 286]. Имеющиеся по этим вопросам данные носят разрозненный и противоречивый характер и в настоящее время активно изучаются. На фоне столь выраженных побочных действий антисекреторных препаратов и антибиотиков более выгодно смотрятся препараты висмута, и наиболее – препарат Де-Нол.

### **2. 8. 3. Характеристика Де-Нола и схем антихеликобактерной терапии с его ведущей ролью.**

Соли тяжёлых металлов широко использовались в медицине начиная со времён Парацельса (XVI век), в то время как препараты висмута были введены в клиническую практику в конце XVII столетия. Они широко использовались при различных желудочно-кишечных нарушениях как вяжущее средство, уменьшающее раздражение и защищающее слизистую оболочку ЖКТ. В течение XIX и начала XX столетий соли висмута при лечении ЯБ стали столь же популярны, как и антациды. Висмут субкарбонат был составной частью интенсивной антацидной терапии, предложенной Sippy для лечения

хронического гастрита и дуоденальной язвы [168, 545]. Позже, поскольку появились более мощные антациды и антисекреторные средства, препараты висмута для терапии пептических язв стали использоваться значительно реже. Открытие *Helicobacter pylori* как этиологического агента при ЯБ и его восприимчивости к солям висмута восстановили интерес к этим медикаментозным средствам [168].

Для лечебной практики предлагалось большое количество препаратов висмута: субнитрат, субкарбонат, субгалат, тартрат и субсалицилат. Однако многие, если не все из них, имели небольшую активность, а некоторые обладали токсичностью [168], которая проявляется в виде слабости, снижении аппетита, артралгий, подъёмов температуры; в более тяжёлых случаях могут отмечаться гингивиты и стоматиты, развиваться нефропатии и энцефалопатии [392].

**Наиболее эффективным и безопасным из препаратов висмута оказался коллоидный субцитрат висмута – Де-Нол.** Де-Нол является комплексной солью гидрата окиси висмута и лимонной кислоты –  $\text{Bi}_3(\text{OH})_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$ , соединённой в повторяющиеся комплексы, которые образуют крупные молекулы, образующие коллоидный раствор. Трёхвалентный гидрат окиси висмута и цитрат ионы образуют различные комплексные соли, которые имеют различный размер и не образуют истинного раствора. Они диспергируются в воде в виде крупных частиц, различимых при помощи электронного микроскопа. Эти частицы достаточно велики и не проникают сквозь клеточные мембраны. Де-Нол при растворении образует щелочной коллоидный раствор, в кислой среде раствор теряет стабильность, что приводит к выпадению висмута в осадок в основном в виде цитрата и хлорида [349].

Преимущество коллоидного субцитрата висмута по сравнению с другими солями висмута – его высокая растворимость в воде. Оптимум растворимости



Де-Нола в желудочном соке, по данным ряда авторов, лежит между рН 3,5 и 7 [168, 349, 834]; по данным других авторов оптимум действия данного препарата наступает при рН 2,5-3 [270]. Соединение цитрата с гидроокисью висмута, как было сказано выше, способствует образованию молекулярных комплексов различной структуры и размеров, что приводит к переходу водного раствора в коллоидный [834]. Коллоидная форма Де-Нола способствует эффективной пенетрации препарата в желудочную слизь, проникновению в глубь желудочных ямок, захвату его эпителиоцитами, что позволяет уничтожать бактерии, находящиеся в недостижимости для других антибактериальных средств [169, 264].

Благодаря особенностям химического строения коллоидный субцитрат висмута обладает уникальными протективными свойствами в отношении слизистой оболочки ЖКТ. Де-Нол обладает очень высоким сродством к молекулам белка, с которыми образует стойкие соединения. Он преимущественно связывается с белками некротизированной ткани в местах язвенных поражений [347]. Де-Нол образует толстый защитный слой на изъязвленных участках слизистой, предохраняя их от воздействия агрессивных факторов, способствуя заживлению язвы ( избирательное связывание препарата в области язв – специфическое свойство Де-Нола, которое отсутствует у всех остальных солей висмута, включая обычный субсалицилат); стимулирует секрецию слизи и гидрокарбоната; затрудняет проникновение ионов водорода к эпителию; ингибирует активность пепсина и пепсиногенов, связывает соли желчи; предохраняет эпидермальные факторы роста от распада и стимулирует их накопление в зоне дефекта, способствуя активной регенерации клеток эпителия; стимулирует секрецию эндогенных простагландинов и подавляет синтез лейкотриена С<sub>4</sub> в СОЖ; обладает некоторым сосудосуживающим действием [168, 180, 264, 349, 392, 780]. Крайне важным при проведении пролонгированного курса лечения Де-Нолом является отсутствие привыкания а, следовательно, и формирования резистентности к данному препарату [180].

Вместе с тем субцитрат висмута является безопасным препаратом. При приёме больным Де-Нола меньше 1% препарата всасывается в желудке и тонкой кишке и элиминируется с почками, а остальная часть выводится из организма кишечником. Это свойство Де-Нола позволяет принимать его достаточно продолжительный период времени, причём концентрация его в сыворотке крови держится (в среднем) на уровне 38 мкг/л, в то время как признаки висмутовой энцефалопатии начинают проявляться при концентрации висмута в сыворотке крови, превышающей 1500 мкг/л. Другие побочные эффекты от приёма висмутосодержащих препаратов (слабость, снижение аппетита, нефропатия, гингивиты, артралгии) могут проявляться при повышении концентрации висмута в крови свыше 100 мкг/л [392]. В течение более чем 15 лет использования Де-Нола не было зарегистрировано ни одного случая осложнений или возникновения заболевания, связанного с использованием традиционной дозировки [163, 168, 627]. Препарат окрашивает кал в чёрный цвет, о чём надо предупреждать больных перед началом курса лечения. Препарат противопоказан больным с тяжёлой почечной недостаточностью, а также его приём не рекомендуется беременным и кормящим грудью женщинам [349].

Ещё в 1986 году McNulty и соавт. [168, 691], сравнивая действие субсалицилата висмута с плацебо, впервые показали ингибирующее действие солей висмута в отношении НР, что было подтверждено гистологическим исследованием. **Уникальность Де-нола заключается в том, что он является единственным противоязвенным препаратом с антибактериальной активностью в отношении НР как *in vitro*, так *in vivo* [349]. Бактерицидное действие Де-нола на НР связано с тем, что они образуют комплексы-депозиты на бактериальной стенке и в периплазматическом пространстве бактериальных клеток, ингибируют ферменты бактерий (уреазу, каталазу, липазу/фосфолипазу) и предотвращают адгезию микроба к эпителиальным клеткам [168, 169, 333]. Однако различные препараты висмута по-разному**

накапливаются в организме и по-разному действуют на НР. Так, если для Де-Нола необходимо всего 8 мг/л для достижения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), в то же время неколлоидного субцитрата висмута потребуется уже в два раза больше, а при применении субнитрата висмута для тех же целей его необходимо будет взять в 16 раз больше (128 мг/л) [392]. Следующие результаты были получены при изучении влияния коллоидного субцитрата висмута при лечении НР-ассоциированных заболеваний у детей (Iwanczak F. et al., 1995): при продолжительной терапии 28 дней уровень висмута в сыворотке крови не поднимался выше 40 мкг/мл, и висмут полностью выводился на 30-й день после лечения [392].

Как указывалось выше, основной проблемой при проведении эрадикации НР является растущая резистентность к препаратам антибактериального действия. Каков же путь преодоления резистентности: исключение этих препаратов из схем лечения; увеличение доз и длительности курса терапии; определение чувствительности НР к различным препаратам эрадикационных схем до начала лечения? Во-первых, не так много препаратов с антихеликобактерной активностью. Во-вторых, удлинение курса лечения и увеличение доз препаратов, входящих в эрадикационные режимы, сопряжено с ростом нежелательных эффектов. В-третьих, определять чувствительность НР к различным препаратам в широкой практике сложно из-за экономических трудностей [179].

**Де-Нол, как указывалось выше, эффективен при его использовании как против вегетативной формы НР, так и при коккообразных его формах, что выгодно отличает его от других антихеликобактерных препаратов.** Однако его эффективность при монотерапии, по разным данным, колеблется от 25 до 63% [95]. Поэтому один из путей оптимизации возможностей эрадикационной терапии – это создание схем с использованием новых комбинаций препаратов с антихеликобактерной активностью. **По мнению ряда**

**авторов, исключительно важно разработать такую схему лечения, которая была бы эффективна у больных со штаммами НР, резистентными к метронидазолу. С их точки зрения, такие схемы должны включать в себя антибиотики, к которым у НР резистентность не возникает или развивается очень медленно. Среди используемых в настоящее время антибиотиков, например, фуразолидон удовлетворяет этим требованиям [179, 624, 475].**

В 1990 г. тройная терапия с препаратами висмута (препарат висмута + два антибиотика) была рекомендована Всемирным гастроэнтерологическим конгрессом для лечения инфекции, вызванной НР. Во многих странах мира терапия, основанная на препаратах висмута, является единственно доступным эффективным лечением. Вот почему её повсеместно применяют в Восточной Европе, Азии, Южной Америке и Африке [179, 230].

Из схем тройной терапии в последнее время широкое распространение получили схемы:

- Де-нол 120мг 4 раза в сутки (14 дней), Флемоксин солютаб (амоксициллин) 500 мг 3 раза в сутки (7 дней) и Фуразолидон 0,05 г 4 раза в сутки (7 дней);
- Де-нол 120мг 4 раза в сутки (14 дней), Флемоксин солютаб (амоксициллин) 500 мг 3 раза в сутки (7 дней) и Тетрациклин 0,5 г 3 раза в сутки (7 дней).

При изучении эффективности данных схем было отмечено, что несмотря на высокую эффективность данной тройной терапии ( 85% и 83% соответственно), её применение может быть сопряжено с рядом побочных действий. На фоне приёма первой схемы суммарное количество побочных эффектов достигло 35%, второй схеме – 60% [230].

С нашей точки зрения, именно такие побочные действия фуразолидона и тетрациклина, как тошнота и рвота, существенно влияют на эффективность данных схем [238]. В основе данных патологических симптомов чаще всего лежит дуодено-гастральный рефлюкс желчи, которая может снизить уровень кислотности желудочного сока, и, следовательно, снизить антихеликобактерную эффективность Де-нола [29]. Кроме того, тетрациклин недостаточно активен в отношении кислотоустойчивых бактерий [238], что подтверждается также применением тетрациклина для подавления микрофлоры при приготовлении растворов для уреазного теста на НР (in vitro он совершенно не действует на НР, что подтверждается нашей многолетней практикой)[19].

Кроме того, данные схемы не учитывают стадии развития хронического гастрита типа В, для каждого из которых присущи различные уровни кислотности, и, следовательно, в них также отсутствует индивидуальный подход к больным [43]. Учитывая это, нами была создана альтернативная схема, ориентированная на индивидуальный подход исходя из стадии хронического гастрита типа В, с которой больной попадает на лечение (Деклараци́нный патент України № 65447 А «Спосіб лікування хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О.» від 15.03.04.) [13].

Задачей настоящего изобретения являлось усовершенствование способа лечения хронического гастрита типа В и его следствия - язвенной болезни, при котором за счёт точного определения стадии развития патологического процесса путём проведения комплексного обследования пациентов, что позволяет выбрать индивидуальную схему антихеликобактерной терапии, достигается высокая эффективность лечения, до минимума снижается вероятность возникновения рецидивов.

Поставленная задача решается тем, что, согласно изобретения, используют винилин по 15-20г в 23<sup>00</sup> - 24<sup>00</sup>, де-нол по 1табл.- 3 раза в день за 1

час до еды и 1 табл. через 3 часа после ужина на фоне применения иммуномодулятора - эхинацеи – по 30-40 капель - 3 раза в день во время еды в течение 1-го месяца, и антибиотик амоксил по 1 табл. - 3 раза в день за 1 час до еды и 1 табл. через 3 часа после ужина в течение 7-8 дней, при этом после каждого приёма де-нола и амоксила пациент должен принять горизонтальное положение на спине на протяжении 1 часа.

Лечение осуществляется следующим образом. После проведения комплексного обследования, которое включает в себя эзофагогастродуоденоскопию, двойное тестирование на НР-инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков, материал для которых берётся со слизистой антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне) и внутрижелудочную рН-метрию, происходит выбор схемы, которая наиболее подходит к данной стадии развития патологического процесса. Если при подтверждённом ХГ типа В определяется уровень кислотности, при котором, согласно методике Чернобрового В.Н. [377], из 40 точек промера 2/3 и более не превышают показатель рН 2,29, то больные проходят курс лечения (схема № 1), который включает в себя тройную терапию: де-нол( бактериолитик) ( по 1 таблетке за 1 час до еды (3 таблетки) и 4-я таблетка – через 3 часа после ужина)(курс – 1 месяц) + винилин (бактериостатик и регенератор слизистой) (по 1 столовой ложке в 23<sup>00</sup>-24<sup>00</sup>) (курс – 1 месяц) + эхинацея (настойка из корней и корневищ)(иммуномодулятор) ( по 30-40 капель- 3 раза в день во время еды)(курс – 1 месяц).

При определении уровня кислотности, когда из 40 точек промера менее 2/3 не превышают показатель рН 2,29, при лечении таких больных применяется схема № 2: амоксил ( антибиотик-бактериолитик) (по 0,5 гр за 1 час до еды ( 3 таблетки) и 4-я таблетка – через 3 часа после ужина ( курс – 7-10 дней), затем – де-нол по той же суточной дозировке, что и в схеме № 1 ( курс – 21 день) + винилин + эхинацея ( с первого дня лечения (см. схема № 1). Примером может

служить следующая иллюстрация подсчёта уровня кислотности для выбора схемы эрадикации( рисунок 21):

Пример 1.

5.	<u>2</u>	<u>3</u>
4.	<u>13</u>	<u>10</u>
3.	<u>3</u>	<u>4</u>
2.	<u>1</u>	<u>1</u>
1.	<u>1</u>	<u>2</u>
0.	<u>0</u>	<u>0</u>
Всего:	<u>20</u>	<u>20</u>

Диагноз: базальная гиперацидность выраженная минимальная.

Пример 2.

5.	<u>2</u>	<u>3</u>
4.	<u>2</u>	<u>1</u>
3.	<u>1</u>	<u>1</u>
2.	<u>5</u>	<u>3</u>
1.	<u>9</u>	<u>11</u>
0.	<u>1</u>	<u>1</u>
Всего:	<u>20</u>	<u>20</u>

Диагноз: базальная гиперацидность выраженная минимальная.

Рис.21. Примеры подсчёта уровня кислотности.

При подсчёте процентного количества точек промера уровня кислотности по методике Чернобрового В.Н. нужно помнить, что уровень 5. соответствует гиперацидности выраженной, рН точек кислотности которого лежит в диапазоне 0,8 – 1,29; уровень 4. – гиперацидности умеренной (диапазон : 1,30 – 1,59); уровень 3. – нормацидности ( диапазон: 1,60 – 2,29); уровень 4. – гипоацидности умеренной (диапазон: 2,30 - 3,59); уровень 5. – гипоацидности выраженной (диапазон: 3,6 – 6,9); уровень 6. – анацидности (диапазон: 7,0 и

выше). Учитывая, что диагноз по данной методике ставится по уровню с более кислыми показателями, выходит, что у пациентов в обоих случаях уровень кислотности одинаков. Однако в случае примера 1., больному подойдёт лечение по схеме № 1, так как в сумме количество точек с кислотностью до 2,29 (показатели уровней 5., 4., 3.) составляет 35, т.е. больше 2/3 от общего числа точек промеров (их 40). В данной ситуации Де-Нол сразу оказывает максимальное антихеликобактерное действие. В случае примера 2. Лечение надо начинать со схемы № 2, так как суммарное число точек с кислотностью до 2,29 составляет 10, т. е. меньше 2/3 от 40. В данной ситуации наибольший антихеликобактерный эффект будет иметь антибиотик, который за 7-ми дневный курс вызовет гибель части НР-инфекции, ослабив её нейтрализующее действие на соляную кислоту, что приведёт к повышению уровня кислотности [22] и подготовит почву для действия **основного препарата – Де-Нола, который будет воздействовать как на оставшиеся активные формы НР-инфекции, так и на коккообразные формы, которые неизбежно образуются при применении антибиотиков, и на которые антибиотики не воздействуют.**

Применение винилина во обеих схемах оправдано, так как винилин обладает активным противовоспалительным, регенерирующим и, самое главное, бактериостатическим воздействием [238]. Настойка эхинацеи, обладая иммуномодулирующим действием, стимулирует иммунную систему больного в борьбе с НР-инфекции, что немаловажно, учитывая, что в период обострения уровень иммунной защиты снижен [72].

В данных схемах могут меняться два лекарственных средства: антибиотик вследствие появления нового антибиотика, к которому не будет устойчива НР-инфекция, и иммуномодулятор вследствие появления более эффективных иммуномодуляторов. Также допустима смена представителей данных групп препаратов из-за индивидуальной непереносимости их больными. **Де-нол применяется всегда, так как это единственный препарат,**



к которому до сих пор не выявлена устойчивость НР-инфекции [25]. Данные схемы не являются окончательными: по мере дальнейшего изучения проблемы хронического хеликобактериоза схемы безусловно будут усовершенствоваться, однако принцип стадийного подхода останется ведущим.

В заключении можно с уверенностью сказать, что успех в борьбе с НР-инфекцией напрямую зависит от уровня знаний по этиологии и патогенезу хронического хеликобактериоза, так как именно взгляды на этиологию и патогенез становятся основой при создании как новых антихеликобактерных лекарственных средств, так и схем лечения, а также помогают более полно понять особенности взаимоотношений НР с лекарственными средствами, применяемыми при другой патологии. Особый интерес вызывает взаимоотношение НР-инфекции с противовоспалительными препаратами.

## **ГЛАВА 3 HELICOBACTER PYLORI И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.**

### **3.1. Helicobacter pylori и нестероидные противовоспалительные препараты**

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в настоящее время являются одним из наиболее применяемых классов медикаментозных препаратов. Известно более 100 НПВП, которые больные вынуждены принимать длительно, а, следовательно, увеличивается и риск возникновения осложнений.

Салициловая кислота и салицилаты в качестве составных частей, содержащихся в разных растениях, применялись для лечения ещё в Древнем Египте – 3,5 тыс. лет назад отвар листьев мирта назначали при болях различного генеза. Спустя 1000 лет Гиппократ применял выжимки из коры ивы для лечения родильной горячки и других лихорадочных состояний. В 1763 году Эдвард Стоун доложил Королевскому обществу о лечебном действии вербной коры. Все эти эмпирические средства имели в своём составе салицилаты [305, 385]. В 1860 году в Германии была синтезирована салициловая кислота, а в

1899 году директор по научным исследованиям фирмы «Байер» Г.Дрезер начал выпуск аспирина, синтезированного молодым химиком Феликсом Гофманом. Так началась эра синтеза и применения нестероидных противовоспалительных препаратов, обладающих противовоспалительным, антипиретическим и обезболивающим действием [305].

НПВП, основными показаниями к назначению которых являются воспалительные процессы различной природы, боль, лихорадка, склонность к развитию тромбозов (аспирин), относятся к числу наиболее широко применяемых в клинической практике лекарственных средств [256, 446]. Каждый день НПВП назначаются примерно 30 млн человек, а ежегодно эти препараты принимают более 300 млн человек. При этом только 100 млн НПВП назначаются врачами, а остальные пациенты используют самостоятельно безрецептурные лекарственные формы [446]. Однако даже кратковременный приём небольших доз НПВП может приводить к развитию тяжёлых осложнений в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Установлено, что гастродуоденальные осложнения могут наблюдаться у 33-46% пациентов, регулярно принимающих НПВП. У 10-20% при эзофагогастродуоденоскопии выявляются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [173, 771]. Больные с ревматическими заболеваниями, составляющие наибольший контингент лиц, использующих препараты данной группы, в 2 раза чаще умирают от язвенных кровотечений или перфорации язв, чем в общей популяции [173, 528].

Особенно высок риск гастроэнтерологических побочных эффектов у лиц пожилого и старческого возраста, которые составляют более 60% «потребителей» НПВП [256, 553]. Частота госпитализации по поводу желудочно-кишечных осложнений, обусловленных применением данных препаратов, у пациентов в возрасте 60 лет в 4 раза выше, чем у больных молодого возраста [159, 251]. У лиц в возрасте старше 80 лет частота

возникновения осложнений возрастает в 15-20 раз. Повышенный риск поражения ЖКТ при приёме НПВП у лиц пожилого возраста может быть связан с большей выраженностью основного заболевания, по поводу которого назначаются НПВП, наличием сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития осложнений, одновременным приёмом других лекарственных препаратов, потенцирующих неблагоприятное влияние НПВП на ЖКТ [159].

Материальные затраты на лечение гастродуоденальных осложнений чрезвычайно велики. Сообщается, что суммарная реальная стоимость терапии НПВП в 1,5 – 2 раза выше номинальной стоимости лекарств за счёт затрат на лечение и профилактику НПВП-индуцированных гастропатий [173, 494].

Первое наблюдение, касающееся способности ацетилсалициловой кислоты вызывать патологические изменения слизистой оболочки желудка, принадлежит С. Binz [430] и датируется 1891 г. В 1938 г. А. Douthwaite и S. Lintott [499] при эндоскопическом исследовании обнаружили, что приём аспирина вызывает развитие геморрагий, эрозий и язв слизистой оболочки желудка. В начале 70-х годов способность аспирина вызывать осложнения со стороны ЖКТ была подтверждена в контролируемых исследованиях [256, 788, 797]. В настоящее время установлено, что на фоне приёма НПВП могут развиваться поражения любых отделов ЖКТ – от нижней трети пищевода (при наличии гастроэзофагеального рефлюкса) до дистальных отделов толстой кишки. Однако наиболее часто патологические изменения отмечаются в антральном отделе желудка и несколько реже – в луковице двенадцатиперстной кишки [630].

К факторам риска возникновения эрозивно-язвенных поражений пищеварительного канала относят: пожилой возраст больных; наличие в анамнезе ЯБ; заболевания, требующие длительного применения НПВП (ревматоидный артрит, остеоартрит и др.); высокая доза НПВП; приём

антикоагулянтов и кортикостероидных препаратов; злоупотребление спиртными напитками, курение [306].

Хотя в общей популяции абсолютный риск желудочных кровотечений и перфоративных язв невысок и составляет 1-2% у пациентов, получающих НПВП в течение менее 3 мес, и 2-5% у пациентов, леченных НПВП в течение 1 года и более, широкое применение НПВП делает эту проблему весьма актуальной для современной медицины [256, 735]. Например, частота 1% означает, что каждый год только в США у лиц, принимающих НПВП, наблюдается около 130 000 случаев тяжёлых, требующих госпитализации желудочно-кишечных осложнений, 7000 из которых заканчиваются смертельным исходом [529]. Согласно анализу, проведенному Комитетом по контролю за лекарственными препаратами (FDA), реальная частота этих осложнений может быть существенно выше и составлять 100 000 – 200 000 госпитализаций и 10 000 – 20 000 смертельных исходов. Это больше, чем ежегодная смертность в США от туберкулёза [735].

У больных с ревматическими заболеваниями осложнения со стороны ЖКТ встречаются существенно чаще, чем в общей популяции и наблюдаются не менее чем у 10% больных, леченных высокими (противовоспалительными) дозами НПВП и имеющих соответствующие факторы риска. При этом у 2-4% пациентов в год могут развиваться тяжёлые осложнения, такие как пептические язвы, кровотечения, а также воспаление кишечника [764]. По данным эпидемиологических исследований, у больных с ревматическими заболеваниями относительный риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ и перфораций на фоне длительного приёма НПВП колеблется от 3,8 до 5,7% [535]. В целом в США только у больных ревматоидным артритом серьёзные желудочно-кишечные побочные эффекты, связанные с приёмом НПВП, приводят к 20 000 госпитализаций и 2 000 смертельных исходов. Общие

затраты на лечение гастроэнтерологических осложнений терапии НПВП весьма значительны и составляют в США около 750 млн долларов в год [530].

Известно, что факторы, обеспечивающие целостность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, условно подразделяют на преэпителиальные, эпителиальные и постэпителиальные. Преэпителиальные факторы связаны с продукцией эпителиальными клетками желудка слизи и бикарбоната натрия, которые нейтрализуют и замедляют обратную диффузию ионов водорода из просвета желудка к слизистым клеткам. Эпителиальный компонент определяется устойчивостью поверхности эпителиальных клеток и межклеточных стыков к обратной диффузии ионов водорода и гидрофобными свойствами слизистой оболочки, способствующими отталкиванию желудочной кислоты. К постэпителиальным факторам защиты относят простагландины (ПГ)(ПГЕ<sub>2</sub> и ПГІ<sub>2</sub>)[256, 432, 764, 765, 833]. НПВП обладают потенциальной способностью оказывать патологическое действие на все механизмы, обеспечивающие защиту слизистой ЖКТ, за счёт как локальных, так и системных эффектов [432, 764, 765, 766].

Способность НПВП (большинство из которых являются слабыми органическими кислотами) вызывать локальные повреждения слизистой ЖКТ зависит от их растворимости и константы ионизации [573]. Проникая посредством диффузии через фосфолипидную мембрану в цитоплазму эпителиальных клеток, НПВП ионизируются (под влиянием высокого внутриклеточного рН) и накапливаются в относительно высокой концентрации, что само по себе может приводить к повреждению слизистой желудка. Кроме того, локальные токсические эффекты НПВП могут быть связаны с их способностью индуцировать образование кислородных радикалов, влиять на внутриклеточную концентрацию кальция, снижать образование глутатиона, разобщать окислительное фосфорилирование, вызывать активацию нейтрофилов и стимулировать апоптоз эпителиальных клеток [670, 767]. Под

воздействием НПВП подавляется секреция  $\text{HCO}_3$  или усиливаются процессы протеолиза слизи, что приводит к появлению внутриклеточного ацидоза [305].

Однако особое значение придают нарушениям постэпителиальных факторов защиты. По современным представлениям, в основе «цитопротективного» действия ПГ лежат несколько механизмов. Установлено, что ПГЕ<sub>2</sub> частично реализуют свой защитный потенциал за счёт подавления образования желудочной кислотности, увеличения секреции слизи и бикарбоната, а ПГ<sub>2</sub> - путём стимуляции кровообращения в слизистой оболочке, стабилизации мембран тучных клеток и лизосом, подавления продукции кислородных радикалов и ферментов нейтрофилами, регуляции проницаемости сосудистого эндотелия [256]. Принципиально важное значение имеет тот факт, что синтез «цитопротективных» ПГ связан с экспрессией «структурного» изомера – циклооксигеназы (ЦОГ)-1 [602], активность которой в большей или меньшей степени ингибируется всеми используемыми в настоящее время НПВП [822]. Очевидно, что системные механизмы развития поражений ЖКТ, обусловленные приёмом НПВП, связаны главным образом со способностью этих препаратов подавлять ЦОГ-1-зависимый синтез ПГ. Кроме того, предполагается, что НПВП могут переключать метаболизм арахидоновой кислоты с простагландинового на липоксигеназный путь и способствовать синтезу лейкотриенов (ЛТВ<sub>4</sub>). Последние оказывают токсическое действие на ЖКТ и индуцируют развитие локального воспаления за счёт усиления адгезии нейтрофилов к эндотелию [581, 828]. Другой ЦОГ-1-зависимый феномен, определяющий токсичность НПВП, связан с нарушением агрегации тромбоцитов, что также увеличивает риск развития желудочных кровотечений. Необходимо подчеркнуть, что, хотя ослабление продукции ПГ повышает чувствительность слизистой желудка к повреждающему действию желудочной кислотой, увеличение кислотности не является обязательным для развития индуцированного НПВП поражения ЖКТ. На это, в частности, указывает ряд

авторов, наблюдавших развитие НПВП-индуцированного язвенного поражения желудка у больных с ахлоргидрией [595].

Необходимо подчеркнуть, что наряду с ПГ важную роль в защите слизистой ЖКТ играет оксид азота, подавление продукции которого приводит к нарушению кровообращения в слизистой ЖКТ, индуцирует прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию. Интересно, что аспирин является единственным НПВП, обладающим способностью ингибировать экспрессию синтетазы оксида азота. Высказано интересное предположение о том, что отсутствие спонтанного образования язв и увеличение устойчивости слизистой желудка к токсическому действию НПВП у мышей (“knockout”), лишённых гена ЦОГ-1, связаны с компенсаторным увеличением синтеза оксида азота [822]. Предварительные результаты указывают на определённую противоязвенную активность комбинированного НПВП, содержащего титроксibuтил (источник оксида азота) [509].

Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП условно подразделяют на несколько основных категорий:

- 1) симптоматические (диспепсия): тошнота, рвота, диарея, запоры, изжога, боли в эпигастральной области;
- 2) энтеропатия и воспаление кишечника ;
- 3) субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы в желудке, реже в двенадцатиперстной кишке, выявляемые при эндоскопическом исследовании, и желудочно-кишечные кровотечения, которые объединяются термином “НПВП-гастропатия” (NSAID – induced gastropathy)[655, 670].

Симптоматические побочные эффекты наблюдаются у 30-40% больных, чаще при длительном приёме НПВП и в 5-15% случаев могут являться причиной прерывания лечения уже в течение первых 6 мес [650]. Однако развитие диспепсии плохо коррелирует с истинной тяжестью поражения

слизистой оболочки ЖКТ по данным эндоскопического исследования, которое часто протекает с минимальными клиническими проявлениями или вообще без симптомов вплоть до развития осложнений [256, 460, 744]. Так, например, примерно у 40% больных с эрозивным гастритом отсутствуют какие-либо симптомы диспепсии, а у 50% больных с диспепсией при эндоскопии не обнаруживаются патологических изменений [670].

Поражение тонкого кишечника могут проявиться перфорацией, изъязвлением и стриктурами, НПВП-индуцированной энтеропатией. Данная энтеропатия проявляется повышением кишечной проницаемости, потерей белка и синдромом мальабсорбции. Поражения толстого кишечника могут проявляться в виде усугубления уже имеющегося колита, либо в виде острого колита, обусловленного приёмом НПВП. Большое число данных острых колитов связано с воздействием фенамовой кислоты и её производных на слизистую оболочку кишки. Данный колит напоминает воспалительные заболевания кишечника и наиболее часто проявляется кровавистой диареей. После отмены НПВП перечисленные выше симптомы исчезают. Возможны язвенные поражения слепой, поперечно-ободочной и сигмовидной кишки. Проктит, ректальные кровотечения, язвенные поражения прямой кишки наиболее часто связаны с приёмом ректальных форм НПВП. Возможны также стриктуры прямой кишки [305].

В 1986 г., основываясь на данных собственных исследований, S. Roth предложил термин “НПВП-гастропатия” (NSAID gastropathy) для обозначения вызываемых этими препаратами повреждений слизистой оболочки желудка, поскольку они имели ряд отличий от классической пептической язвы [254]. В частности, предполагалось, что соляная кислота – основной фактор агрессии при пептических язвах – не имеет значения при НПВП-гастропатиях. Но данные литературы, касающиеся этого вопроса, противоречивы. В более ранних работах показано, что негативное влияние НПВП на слизистую



оболочку ЖКТ обусловлено их кислотостимулирующим действием. Позже стали утверждать, что патогенез НПВП-индуцированных язв не связан с желудочной кислотностью, но она может усиливать возникшие повреждения слизистой оболочки ЖКТ. Разноречивость данных, по-видимому, обусловлена неоднородностью больных и разнообразием методов исследования, не всегда физиологических [58, 134].

НПВП-гастропатия занимает ведущее место среди осложнений, связанных с приёмом НПВП (она выявляется у 10 – 40% лиц, принимающих НПВП)[174, 305]. НПВП-гастропатия часто протекает бессимптомно (до 40% случаев) , что может быть отчасти обусловлено анальгезирующим эффектом НПВП, и в 25% случаев манифестируется клинически внезапными желудочно-кишечными кровотечениями, проявляющимися меленой или рвотой содержимым типа «кофейной гущи» и нередко ведущих к летальному исходу [388]. Отмечено, что относительный риск развития гастроинтестинальных кровотечений при приёме НПВП возрастает в 3 – 5 раз [159]. По некоторым данным, такие больные составляют более 50% пациентов, госпитализируемых в стационар с диагнозом острого желудочно-кишечного кровотечения [556].

Локализация эрозивно-язвенных изменений у пациентов, принимающих НПВП, имеет определённое своеобразие, отличающее её от соответствующего поражения при ЯБ. Если при ЯБ язвы значительно чаще (в 4 – 5 раз) локализуются в луковице, чем в желудке, то на фоне лечения НПВП язвы желудка (обычно антральные) встречаются в 2 – 3 раза чаще (15%), чем язвы двенадцатиперстной кишки (2 - 8 %) [551, 655, 786]. По-видимому, морфологически и эндоскопически язвы, индуцированные НПВП, не отличаются от язв, выявляющихся у пациентов при обострении язвенной болезни. Эндоскопическая картина, соответствующая “ острой язве” (т.е. небольшая неглубокая язва правильной формы без выраженных рубцовых изменений), может наблюдаться и при обострении ЯБ. Следует отметить, что

пептические язвы желудка часто заживают, не оставляя значительных рубцов и деформаций, и рецидив их вполне может иметь вид “острой язвы” [256].

Отдельной проблемой является влияние НПВП на уже имеющиеся язвы. Эти средства нарушают заживление язв и значительно увеличивают частоту осложнений. НПВП существенно замедляют пролиферацию эпителия края язвы, нарушая его реакцию на фактор роста эпителия, и также значительно уменьшают ангиогенез в ложе язвы, замедляют превращение грануляционной ткани в рубец [305].

Роль НР-инфекции в развитии НПВП-гастропатии до конца неясна [682]. Отмечено, что язва, связанная с НР, отличается от язвы, индуцированной НПВП, наличием более выраженного воспалительного компонента, развитием сопутствующего гастрита, чаще локализуется в двенадцатиперстной кишке и обычно протекает с более яркими клиническими проявлениями в виде болей и диспепсии. По данным ряда авторов, частота носительства НР у больных с НПВП-гастропатией такая же, как и у больных без НПВП-гастропатии [549, 626, 637]. Хотя теоретически НПВП и НР должны обладать синергизмом в отношении неблагоприятного действия на слизистую ЖКТ, роль НР в развитии НПВП-гастропатии многими исследователями признаётся сомнительной [547]. Высказано предположение о парадоксальном влиянии НР на развитие этого поражения. Предполагается, что хроническая инфекция НР, индуцируя местное воспаление, способствует повышению выработки “цитопротективных” эндогенных ПГ, что должно уменьшать негативное влияние самих НПВП на слизистую ЖКТ [299, 617]. По данным N. Hudson и соавт. [582], у больных, леченных НПВП, носительство НР ассоциируется с развитием диспепсии (это, по мнению авторов, отражает увеличение индуцированного инфекцией синтеза ПГ), но не НПВП-гастропатии. Отмечено, что “чистые” (НР-негативные) НПВП-индуцированные язвы имеют ряд особенностей, отличающих их от язв, возникших на фоне приёма НПВП у инфицированных НР пациентов. Они

могут протекать тяжелее и значительно медленнее рубцеваться под влиянием антисекреторных противоязвенных средств [597]. Однако, по мнению других авторов, хронический антральный гастрит ( в патогенезе которого основное место занимает НР-инфекция) может являться одним из факторов риска развития НПВП-гастропатии, а эрадикация этого микроорганизма до начала терапии НПВП способна, по некоторым данным, снижать риск развития этого поражения [674, 714]. Ряд авторов подчёркивают, что исключительно важным фактором является активность хеликобактерного гастрита, так как у больных, принимающих НПВП и страдающих гастритом с высокой активностью (инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки желудка нейтрофилами), даже поддерживающая антисекреторная терапия не предупреждает возникновение язв, в то время как у больных без активного гастрита и хеликобактерной инфекции та же антисекреторная терапия предотвращала возникновение язв [164, 799]. Однако в нескольких исследованиях было показано, что у инфицированных больных при лечении НПВП кровотечения возникают реже, чем у неинфицированных [164, 427]. Таким образом, если считать вопрос об участии НР в развитии эрозий и язв при лечении НПВП не до конца выясненным, то можно считать вполне доказанным, что антихеликобактерная терапия позволяет лучше предупреждать и контролировать такие язвы и эрозии.

Лечение острых и хронических поражений ЖКТ в первую очередь предполагает отмену, уменьшение дозы НПВП или их замену парацетамолом, когда это возможно. Если отмена препаратов по каким-либо причинам оказывается невозможной, противоязвенная терапия проводится на фоне приёма НПВП. Необходимо помнить, что сроки заживления гастродуоденальных эрозий и язв в таких случаях увеличиваются. Лечение эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, связанных с приёмом НПВП, осуществляется по тем же принципам, что и лечение ЯБ [305]. Добавлением к общепринятым схемам является применение цитопротектора – стабильного

синтетического аналога простагландина  $E_1$  ( мизопростол – «Сайтотек»). Однако следует подчеркнуть, что лечение мизопростолом нередко ассоциируется с развитием зависимых от дозы побочных эффектов, связанных со способностью препарата стимулировать моторику кишечника [172]. Это приводит к развитию диареи и спастическим болям в эпигастральной области, которые могут наблюдаться примерно у 20% больных [257, 772].

### **3. 2. Helicobacter pylori и стероидные противовоспалительные средства**

Преднизолон и другие глюкокортикостероиды, кроме известного терапевтического эффекта, снижают регенеративную способность СОЖ противостоять образованию “стероидных” язв. Данный вид язв возникает у 1,3 – 1,8% больных, причём у 0,3 - 0,8% больных она сопровождается кровотечением [101]. Повреждающее действие данных препаратов связано со снижением секреции слизи, играющей роль протектора для СОЖ, уменьшением степени поляризации мукополисахаридов слизистой оболочки, а также уменьшением концентрации простагландинов в желудке и повышением концентрации соляной кислоты и пепсина, что снижает защитную функцию СОЖ, способствуя её повреждению и развитию воспалительного процесса; глюкокортикоиды также снижают клеточный иммунитет слизистой оболочки [74, 101]. По мнению ряда авторов, поражение слизистой оболочки ЖКТ при приёме больших доз глюкокортикоидов может быть обусловлено системной патологией микроциркуляции (так называемые стрессорные язвы) [174].

Возникают эти язвы в любом возрасте, чаще всего у мужчин. Данные язвы располагаются главным образом по малой кривизне желудка, а при продолжительном приёме препаратов - и по большой кривизне; иногда достигают 3 - 3,5 см в диаметре; часто бывают множественными, плоскими, а окружающая их слизистая оболочка – атрофичной. Данные язвы имеют некоторые характеристики, отличающие их от ЯБ: бедность клинической симптоматики, отсутствие периодичности (особенно суточной) клинических

проявлений, особая рентгенологическая картина ( изолированная ниша без складок, признаков раздражения брюшины, изменений слизистой оболочки и контуров двенадцатиперстной кишки), быстрое рубцевание ( вскоре после прекращения приёма препаратов) без оставления рубцов, отсутствие рецидивов[101].

Кроме того, глюкокортикоиды способствуют обострению уже имеющихся хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки – ХГ и ЯБ [101], что, с нашей точки зрения, указывает на прямую связь взаимодействия глюкокортикоидов и НР-инфекции, так как данная группа препаратов создаёт на слизистой желудка лучшие условия для развития НР-инфекции, хотя данная тема требует более детального изучения, особенно учитывая роль НР в развитии онкопатологии ЖКТ.

## **ГЛАВА 4 HELICOBACTER PYLORI И ОНКОПАТОЛОГИЯ.**

### **4. 1. Helicobacter pylori и рак желудка**

В последние годы становится очевидным участие *Helicobacter pylori* в развитии рака желудка [561]. Выявлена корреляция между уровнем антител к НР и риском развития рака желудка. При серологических исследованиях более часто обнаруживались антитела IgG к НР у больных раком желудка, чем у здоровых [356]. При обследовании больших групп населения, охватывающих 17 популяций из 11 европейских стран, Японии и США, выявлена связь между частотой НР-инфекции и риском развития рака желудка [512]. В более молодом возрасте связь рака желудка и НР-инфекции прослеживается более чётко [610]. Чем раньше произошло инфицирование НР, тем выше риск развития рака желудка [356]. Риск развития рака желудка у больных, инфицированных НР, повышен в 3-8 раз [201, 324]. Хронический гастрит предшествует раку желудка, и значительная часть клинически распознанных опухолей возникают в тесной связи с тяжёлыми формами хронического гастрита, а именно с выраженным атрофическим гастритом и значительной кишечной метаплазией [473].

НР - начальная точка развития рака желудка. Согласно классификации ВОЗ, все известные агенты, приводящие к раку, могут быть разделены на 5 категорий: 1 – облигатные канцерогены, 2А – вероятные канцерогены, 2Б – возможные канцерогены, 3 - неустановленные, 4 - не канцерогены [ 341]. В 1994г. Международное Агентство по изучению рака ( IARC) сделало заключение, что инфекция *H.pylori* “канцерогенна для человека” и классифицировала её как канцероген I группы (или категории). Основываясь на этом, было подсчитано, что если добиться эрадикации *H.pylori*, рак желудка может быть предотвращён у 462-609тыс. человек в год [155]. НР часто обнаруживают при раннем раке желудка, особенно при дифференцированных формах [591].

Рак желудка демонстрирует разнообразие мутаций в геноме опухолевых клеток и случаи изменения генной стабильности. Эти события могут произойти на достаточно ранних стадиях гастрита, связанного с НР, гораздо раньше возникновения явных неопластических проявлений. Кажется вероятным, что НР–ассоциированный гастрит является пусковым моментом для последовательности различных генотоксических поражений, а возникающие вследствие этого генные ошибки могут играть роль эффекторных механизмов, определяющих дальнейшее развитие и исход заражения НР. Сама *H.pylori* не синтезирует мутагенные или канцерогенные вещества. Тем не менее нет сомнений в том, что повреждения генома эпителиальных клеток множественно, и эти изменения имеют решающее значение и являются ключевыми в молекулярном генезе рака желудка, и в конце концов играют роль и в патогенезе атрофического гастрита и кишечной метаплазии, в основе которого, возможно, лежит дисбаланс между ненормальной пролиферацией и гибелью (апоптозом) эпителиоцитов [155, 527, 800].

Атрофический гастрит, вызванный НР, сопровождается гипоахлоргидрией, т.е. условием для развития последующей бактериальной

колонизации. По данным J.M.Gilvary и соавт. [540], при наблюдении за пациентами с персистирующей НР-инфекцией в сроки более 2 лет у 41% был выявлен активный персистирующий гастрит, у 54,5% он прогрессировал до хронического атрофического гастрита и у 4,5% пациентов развилась дисплазия эпителия желудка. Атрофический гастрит по разному проявляется топографически, что указывает на патогенетическое несходство между индивидуумами. У большинства больных обнаруживаются мультифокальные изменения в антральном отделе и теле желудка (мультифокальный атрофический гастрит), но у некоторых атрофия ограничена только антральным отделом или телом желудка [472, 779]. В последнем случае часто имеет место аутоиммунная природа, особенно при значительной выраженности атрофии тела желудка (хронический гастрит типа А). С другой стороны, атрофический гастрит, ограниченный антрумом, и метаплазия чаще возникают у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, что не может быть случайностью, учитывая первичность зоны вселения НР (антральный отдел) и роль данного вида бактерий в этиологии и патогенезе ЯБ. У таких больных в течение жизни в теле желудка атрофия не развивается, и сохраняется высокая кислотная продукция [580, 607].

У человека кишечная метаплазия тесно связана с атрофическим гастритом и быстро проявляется при мультифокальном процессе с потерей и деструкцией желудочных желез. Кишечная метаплазия представляет собой трансформацию клеток желудочного эпителия и желез из секреторных в абсорбтивные, которые напоминают зрелый эпителий кишки. Кишечная метаплазия является, вероятно, внезапным и полным превращением делящихся стволовых клеток в клеточные линии, которые обладают свойствами и метаболизмом, полностью отличающимся от таковых в нативном желудочном эпителии. Кишечная метаплазия редко встречается без инфекции НР [536].

Несмотря на морфологическое подобие, структура и функция метаплазированного желудочного эпителия отличаются от эпителия кишки. Ферменты гликокаликса, щелочная фосфатаза, аминопептидазы, дисахаридазы, муциназы, клетки Панета представлены при кишечной метаплазии нерегулярно или не в полной мере и могут вообще отсутствовать. Кроме того, при кишечной метаплазии может обнаруживаться такой компонент нативного желудочного эпителия как, например, пепсиноген II. Описана aberrantная экспрессия белков, которые кодируются протоонкогенами bcl-2 и K-Ras. Кроме того, при кишечной метаплазии, особенно неполной (кишечная метаплазия II типа), была показана нестабильность клеточного генома [794]. При кишечной метаплазии в культуре ткани опухолевых клеток показана реактивация теломеразы, которая синтезирует теломер ДНК. Эти наблюдения заставляют предположить, что кишечная метаплазия в желудке является следствием мутации генома стволовых клеток в желудочном эпителии [801, 802].

Были описаны постепенное утяжеление и появление более и более незрелых форм кишечной метаплазии и развитие атрофических изменений с течением времени. При незрелых формах кишечной метаплазии признаки развития эпителия тонкой кишки (тонкокишечная метаплазия I типа) постепенно заменяются признаками эпителия толстой кишки (толстокишечная II типа). Как было выяснено, незрелая метаплазия (толстокишечная II типа) более тесно связана с раком желудка, чем зрелая (тонкокишечная I типа) [518, 773].

Риск развития рака варьирует при различных фенотипических формах атрофического гастрита, он также различен при двух микроскопических субтипах рака желудка. Относительный риск наиболее высок у лиц с тяжёлым мультифокальным атрофическим гастритом, затрагивающим дистальные отделы желудка и проксимальные отделы (дно) желудка. В целом вероятность рака пропорциональна площади распространения атрофии и кишечной



метаплазии. Если при атрофическом гастрите обнаруживается рак, то в подавляющем большинстве случаев это рак «кишечного» типа [606, 775]. Относительный риск рака желудка ниже у лиц с неатрофическим гастритом по сравнению с атрофическим, но он выше, чем у лиц с микроскопически неизменённой слизистой оболочкой желудка. Рак, развивающийся на фоне хеликобактерного гастрита без атрофии и метаплазии, чаще относится к «диффузному» типу; данный вид рака составляет примерно половину всех случаев [775]. Предраковые изменения для такой опухоли неизвестны, предположения о молекулярных механизмах чисто гипотетические. Характерным для рака «диффузного» типа является рост и инвазия опухоли как единой клетки или клеточного клона без всякой структурной дифференцировки [640, 776, 778].

НР, индуцируя апоптозы, усиливают пролиферацию эпителия желудка. В этих условиях возможности для репарации повреждённой ДНК резко сокращаются. Контакт НР с эпителием вызывает лейкоцитарную реакцию, в том числе и в генеративной зоне. Реактивные формы кислорода и окислы азота, вырабатываемые лейкоцитами – хорошо известные генотоксические вещества. К счастью, они же как и НР индуцируют апоптозы, уничтожающие клетки с повреждённой ДНК и тем предотвращают их клонирование и образование опухоли. Судьба клеток с повреждённой ДНК различна. При задержке клеточного цикла возможна репарация ДНК, второй вариант – клетка погибает. Это своего рода альтруистический суицид: спасение ценой своей жизни не только ткани, но и всего организма. И, наконец, самое печальное – клонирование таких клеток и развитие рака [155].

Апоптоз – это запрограммированная смерть клеток. Данная программа очень важна для поддержания гомеостаза тканей, сохранения полноценных и удаления повреждённых клеток, то есть, апоптоз – это физиологическая альтернатива пролиферации, он осуществляет их элиминацию, обеспечивая

равновесие между этими разнонаправленными процессами [336]. Этой программой управляют особые гены. Как и во всякой биологической системе, эта регуляция осуществляется по антагонистическому принципу. Стимулирует апоптоз ген p53, ингибирует ген bcl 2. Проапоптозный ген p53 играет важнейшую роль в противоопухолевой защите организма, благодаря его способности предотвращать фиксацию генетических повреждений. Эти гены называют даже гвардией генома: p53 участвует в регуляции клеточного обновления. При повреждениях ДНК он может притормозить клеточный цикл, и за счёт этого предоставить ДНК время для репарации. Если это не удаётся, p53 инициирует апоптоз и клетка с дефектной ДНК погибает, предотвращая тем самым неконтролируемую пролиферацию. Важно отметить, что в результате мутации этот ген приобретает противоположные свойства, и вместо стимуляции апоптоза, начинает его ингибировать. Поэтому ген p53 считают своего рода Ахиллесовой пятой в противоопухолевой защите ткани [155, 424, 623].

При хеликобактерном гастрите в генеративной зоне увеличивается количество клеток, содержащих белок p53. Это связано с повреждением ДНК и может расцениваться как адаптация к повреждению и как выражение противоопухолевой защиты. Однако длительная инфекция НР приводит к своеобразной генетической нестабильности и к мутации p53, которая характерна и для неполноценной кишечной метаплазии, и для раннего рака желудка. О роли НР в экспрессии p53 свидетельствует его нормализация после эрадикации бактерий [155, 571].

Ген bcl 2 ингибирует апоптозы и поэтому считается протоонкогеном. В норме в желудке bcl 2 не выявляется, но экспрессию его находят почти у 70% больных с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией. bcl 2 предохраняет стволовые клетки от апоптоза, который мог бы уничтожить клет-

ки с нарушенной генетической программой. В результате извращается процесс физиологической регенерации и стволовые клетки производят вместо нормального желудочного эпителия эпителий кишечного типа. Кроме того, подавление апоптозов удлинняет продолжительность жизни клеток, из-за чего увеличивается возможность возникновения в них вторичных дополнительных изменений, в том числе и под влиянием таких канцерогенов, как нитрозокомпоненты, которых много при НР-ассоциированном атрофическом гастрите [155, 201, 447, 484, 592].

Одним из наиболее известных регуляторов апоптоза является гликопротеин Fas (APO-1/C95), который продуцируется клетками в двух формах: трансмембранный рецептор (Fas<sub>m</sub>) и в растворённом виде (Fas<sub>s</sub>). При этом Fas<sub>m</sub> способен индуцировать апоптоз в клетках-мишенях после столкновения его со стимулирующими антителами через интерлейкин –1 бета-превращающий фермент. В отличие от него, для Fas<sub>s</sub> присуще ингибирование цитотоксичности, поэтому он может увеличивать стойкость клеток к Fas-зависимому апоптозу. Исследование Fas<sub>s</sub> при атрофическом гастрите выявило повышение его концентрации в сыворотке крови больных с предраковыми изменениями СОЖ, что обусловлено участием Fas<sub>s</sub> в нарушениях апоптоза на начальных стадиях гастрокарценогенеза [336].

Терапия инфекции *H.pylori* приводит к излечению воспаления (гастрита). Будут ли исчезать опухоли или предраковые изменения, является неизвестным. В исследовании N.Uemura и соавт. при четырёхлетнем наблюдении за пациентами с эндоскопически удалёнными ранними раками желудка было показано, что рецидивы рака могут быть предотвращены эрадикацией НР. Опыт авторов показывает, что успешное эрадикационное лечение, предпринятое тогда, когда опухоль уже существует, не предотвращает её рост и не приводит к регрессии. С учётом этого, рак желудка значительно отличается от MALT-лимфом, которые регрессируют после терапии НР-инфекции [816].

Тем не менее, согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса – I I (2000г.), гастрит культуры желудка после резекции по поводу рака желудка ( или эндоскопического удаления раннего рака) – обязательное показание для антихеликобактерной терапии [164].

В новых рекомендациях антихеликобактерную терапию считают обязательной, если человек является ближайшим кровным родственником больного раком желудка. Для такого утверждения есть весьма веские причины. Установлено, что у инфицированных НР ближайших кровных родственников больных раком желудка гораздо чаще наблюдается гипохлоргидрия (27 против 3%) и атрофия слизистой оболочки (34 против 5%), чем у инфицированных НР больных контрольной группы с неязвенной диспепсией. Причём, эти изменения наблюдаются исключительно у инфицированных НР родственников больных раком желудка [164]. Таким образом, родственники больных раком желудка обладают определённым генотипом, который делает их более чувствительными к онкогенным свойствам НР по сравнению с остальной популяцией. Кандидатами на место таких, чувствительных к действию НР генов являются гены металлотioneина I I и альфа-катенина [164, 506]. В отношении последнего было показано, что экспрессия кодирующего его гена отсутствует в опухоли, снижена в слизистой оболочке желудка у больного раком желудка и ближайших кровных родственников, причём наибольшее снижение экспрессии гена обусловлено НР. Этот пептид отвечает за межклеточную адгезию, а его отсутствие или снижение концентрации считают одним из ключевых факторов в развитии эпителиальных опухолей [164, 850]. Таким образом, хотя имеются лишь косвенные доказательства отрицательной роли НР у ближайших кровных родственников больных раком желудка, их практическая значимость столь высока, что следует согласиться с авторами настоящих рекомендаций и признать эрадикацию НР целесообразной.

#### **4.2. Helicobacter pylori и MALT-лимфома**

В последнее время получены неопровержимые доказательства влияния НР-инфекции на развитие так называемых MALT-лимфом желудка.

В конце XX столетия сформировалось чрезвычайно важное по своей клинической значимости учение о новом виде опухолей, происходящих из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками организма человека. Уникальность вновь описанных новообразований заключается в том, что на протяжении предположительно нескольких лет они имеют индолентный характер течения и остаются под частично редуцированным иммунологическим контролем. Был сделан вывод о том, что большинство злокачественных неходжкинских лимфом повторяет морфологические и функциональные свойства нормальных лимфатических узлов [263, 648, 663]. Этот факт, имеющий большое клиничко-патологическое, на некоторое время заслонил собой другое не менее важное обстоятельство, заключающееся в том, что более 1/3 лимфом возникают в экстранодальной лимфоидной ткани. Впервые предположение о гистологическом сходстве экстранодальных лимфом с ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной тканью (MALT – mucosa-associated lymphoid tissue) было сделано P.Isaacson и D.Wright в 1983г [588]. Авторами было отмечено поразительное сходство клинических и гистологических признаков между иммунопролиферативной болезнью тонкой кишки (вариант первичной В-клеточной лимфомы кишки) и первичной В-клеточной лимфомой желудка низкой степени злокачественности (НСЗ). Клинически оба заболевания характеризовались явно выраженной тенденцией оставаться длительное время локализованными в пределах органа, что принципиально отличало их от нодальных форм лимфом. Между ними существовали также тонкие гистологические отличия. Строение экстранодальных лимфом в большей степени напоминало MALT, чем морфологическую структуру лимфатических узлов. Тенденция к продолжительной ограниченности патологического процесса пределами одного органа была отнесена к отличительным свойствам MALT-лимфом и

объяснялась специфической циркуляцией и хоминговыми свойствами лимфоцитов, относящихся к иммунной системе слизистых оболочек организма. Дальнейшие исследования позволили сделать заключение о том, что гистологическое строение экстранодальных лимфом повторяет черты основного компонента MALT – пейеровых бляшек. MALT-лимфомы сейчас классифицируются как экстранодальные лимфомы маргинальной зоны MALT-типа, возникающие в многочисленных экстранодальных зонах: желудке, кишечнике, слюнных железах, респираторном тракте, щитовидной железе, тимусе, мочеполовом тракте, коже и некоторых других органах и тканях [260, 263].

Частота гастроинтестинальных MALT-лимфом имеет географические различия. Так, в западных странах их встречаемость находится в пределах 4-18% всех неходжкинских лимфом. В странах Среднего Востока, где лимфомы являются наиболее часто встречающейся онкологической патологией, частота гастроинтестинальных MALT-лимфом достигает 25 %. При первично нодальной форме лимфомы пищеварительный тракт вторично вовлекается в патологический процесс у каждого четвёртого больного неходжкинской лимфомой [263].

Гастроинтестинальные MALT-лимфомы чаще всего развиваются в желудке и терминальном отделе подвздошной кишки. При этом среди населения западных стран преобладает желудочная локализация, а на Среднем Востоке – тонкокишечная. Некоторые авторы указывают на то, что MALT-лимфомы составляют более половины всех случаев неэпителиальных опухолей желудка. По другим данным, на долю MALT-лимфом и метастатического поражения желудка при первично нодальных лимфомах приходится 4% от всего количества злокачественных новообразований этого органа [262, 263]. Эта опухоль ежегодно приводит к смерти 300 тыс. жителей развитых стран и 450 тыс. в развивающихся странах [768].

Слизистая оболочка желудка, в норме имея два диффузных компонента лимфоидной системы в виде межэпителиальных лимфоцитов и лимфоплазмоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки, не содержит основной элемент организованной лимфоидной ткани пищеварительного тракта – солитарные лимфоидные фолликулы, которые в толстой кишке встречаются в виде групп и носят название пейеровых бляшек [537]. Данная особенность морфологического строения находится в противоречии с эпидемиологическими исследованиями, убедительно доказавшими факт повышенной частоты развития MALT-лимфом в желудке. Очевидный парадокс ситуации нашёл своё разрешение, когда было установлено, что персистенция НР в слое желудочной слизи ведёт к возникновению организованной лимфоидной ткани в СОЖ [844]. В качестве уместной аналогии, подтверждающей возможность такого рода преобразований лимфоидной ткани пищеварительной трубки, служат изменения, наблюдающиеся в тонкой кишке у больных общим переменным иммунодефицитом в виде развития узелковой лимфоидной гиперплазии этого органа [156, 260, 263].

Первое исследование, в котором было показано, что НР присутствует более чем в 90% случаев MALT-лимфом желудка, принадлежит A. Wotherspoon и соавт. [839]. Весьма важное наблюдение было опубликовано позже группой японских авторов, продемонстрировавших, что плотность и выявляемость НР снижалась по мере развития лимфомы из хронического гастрита [706]. Последующие эпидемиологические исследования MALT-лимфом желудка позволили с большей уверенностью говорить об этиологической роли НР в генезе данного заболевания. Этому способствовало изучение в серии экспериментов *in vitro* поведения В-клеток MALT-лимфомы желудка [263, 844].

Первые попытки подтвердить прямую антигенную стимуляцию В-клеток MALT-лимфомы желудка НР закончились неудачей. Позднее было показано,

что несортированные В-клетки MALT-лимфомы желудка, культивированные в стандартных условиях с добавлением убитого нагреванием НР начинали кластеризоваться и пролиферировать. Эта реакция была специфичной только для отдельных видов НР и, ассоциируясь с экспрессией рецепторов ИЛ-2, сопровождалась высвобождением из опухолевых клеток в культуральную среду иммуноглобулинов и ИЛ-2. В контроле клетки, полученные из лимфатических узлов больных нодальной злокачественной лимфомой, не отвечали на присутствие в культуральной среде любого из штаммов НР. Удаление Т-лимфоцитов из суспензии клеток MALT-лимфомы желудка перед добавлением НР предотвращало появление всех признаков активации В-клеток. Дальнейшие исследования показали, что Т-клеточная стимуляция зависела от прямого взаимодействия Т- и В-клеток через CD40-опосредованную сигнализацию, и что только Т-клетки, полученные из опухоли, были НР-специфичными, в отличие от Т-клеток, полученных не из желудка. Эти иммунологические находки частично объясняют, почему MALT-лимфома НСЗ имеет тенденцию оставаться локализованной в желудке, пока её развитие зависит от НР-специфически активированных Т-клеток [585].

Клетки опухоли, вполне вероятно, могут получать антигенную стимуляцию через соответствующие рецепторы. Доказательством этого явления послужило выделение из В-клеток MALT-лимфомы желудка идиотипического иммуноглобулина, который реагировал с аутоантигенами. Прямая антигенная стимуляция играет роль в клональной экспансии MALT-лимфомы. С помощью генетических исследований подтверждено, что эволюция клона опухоли находится под постоянным положительным или отрицательным селективным влиянием. Сообщается о возможности постепенного уменьшения темпов развития мутации в ходе эволюции опухоли от ранних к поздним стадиям MALT-лимфомы с полной утратой таковой при её трансформации в высокозлокачественную опухоль [426, 584].



Развитие MALT-лимфом желудка является многостадийным процессом, суть которого состоит в эволюции ассоциированного с НР хронического гастрита в MALT-лимфому, а затем в высокозлокачественную лимфому желудка. Предложенная P.G. Isaacson схема последовательности патогенетических событий предполагает, что лимфомные клетки, накапливая генетические aberrации, приобретают способность к автономному росту, теряя зависимость от иммунологической стимуляции в ходе эволюции опухоли [587].

В результате воздействия НР-инфекции Т- и В-лимфоциты совместно с нейтрофилами, первичными эффекторными клетками, формируют организованную лимфоидную ткань в СОЖ. Развивающийся ответ местной иммунной системы на персистирующую хеликобактерную инфекцию поддерживает активную пролиферацию В-клеточной популяции, которая постоянно подвергается генотоксическому воздействию пула активированных гранулоцитов СОЖ.

У некоторых больных, страдающих хроническим гастритом типа В, в ходе воспалительного процесса в В-лимфоцитах, особенно в тех из них, которые распознают аутоантигены и обладают пролиферативным преимуществом, могут возникнуть ошибки в репликации фенотипа и генетические поломки в виде  $t(11;18)$ , трисомии по 3-ей хромосоме, мутаций генов *p53* и *c-myc*. Эти события могут привести к трансформации В-клеточного клона. Наличие НР-специфических Т-лимфоцитов, продуцирующих факторы роста, способствуют тому, что патологический клон В-клеток формируется в истинную MALT-лимфому. На этой стадии опухоль в большинстве случаев длительное время остаётся в границах желудка и может регрессировать после эрадикации НР. Последующие события предполагают, что MALT-лимфома, которая ответила на антихеликобактерную терапию, вступает в латентную фазу с персистенцией неопластического клона. Последний может вновь активироваться при реинфекции НР. Возможны и

другие пути активации MALT-лимфомы. Дополнительные генетические поломки приводят к ускользанию опухоли от Т-клеточной зависимости, что характеризуется повышением агрессивности опухолевого клона с усилением как его инвазивных свойств, так и способности к системной диссеминации. Этот этап развития MALT-лимфомы недостаточно изучен, однако, предполагается активное участие в нём генов bcl- 2 и bcl-10. Дальнейшие генетические поломки, включая полную инактивацию генов-супрессоров опухолей p53 и p16 и, возможно, активацию онкогена c-myc, могут приводить к трансформации MALT-лимфомы желудка из индолентной в агрессивную опухоль [414, 501, 587, 736, 835, 840, 842].

Свойство MALT-лимфомы желудка вовлекать в патологический процесс как близлежащие отделы желудка, так и другие регионы гастроинтестинальной слизистой оболочки, помимо механизмов, обеспечивающих состояние опухолевого поля, объясняется также хоминговыми свойствами В-клеток лимфомы. Было обнаружено, что рецептор  $\alpha 4\beta 7$  интегрина, обеспечивающего хоминг лимфоцитов в слизистую оболочку, строго экспрессируется на клетках тонкокишечной опухоли, но не на клетках поражённого участка желудка. Замечено, что высокий уровень экспрессии данного рецептора может индуцироваться в клетках лимфомы желудка вследствие активации НР Т-клеточного ответа. Было выяснено, что появление моноклональной В-клеточной популяции при НР-гастрите может на несколько лет опережать гистологические проявления лимфомы. Кроме того, транзиторная моноклональность может встречаться и при обычном хроническом гастрите типа В. Лимфатические узлы при MALT-лимфоме желудка могут вовлекаться в патологический процесс раньше, чем было принято считать [502, 503, 589, 838].

MALT-лимфома желудка возникает у людей различного возраста с медианой, равной 57 лет. Половых различий не обнаружено [263].

Клиника заболевания зависит от стадии патологического процесса. На ранних стадиях MALT-лимфома желудка течёт либо с минимальными проявлениями диспептического и болевого синдрома, либо без какой –либо симптоматики, мало отличаясь от других хронических заболеваний желудка. Иногда MALT-лимфома сопровождается лёгким анемическим синдромом.

Прогрессирование заболевания сопровождается манифестацией жалоб. Возникает выраженный диспептический синдром, проявляющийся изжогой, отрыжкой воздухом или пищей. Характерны эпизодические ноющие боли в эпигастральной области, чаще не связанные с приёмом пищи. В целом болевой синдром больше напоминает таковой при хроническом гастрите, чем при язвенной болезни. Интенсивность болей варьирует от минимальных ощущений чувства дискомфорта до выраженных болей. К особенностям, отличающим клиническую картину MALT-лимфомы желудка от других заболеваний этого органа (за исключением рака), можно отнести, во-первых, устойчивость гастрологической симптоматики, во-вторых, частые (3 и более в год) обострения болезни с постепенным нарастанием клинических проявлений поражения желудка [262, 263].

Дальнейшее развитие MALT-лимфомы желудка сопровождается появлением симптомов, характерных для злокачественных опухолей, - снижения аппетита, похудания, лимфаденопатии, лихорадки и других признаков опухолевой прогрессии. При лабораторном исследовании в крови может отмечаться снижение концентрации гемоглобина, повышения количества эозинофилов и ускорения СОЭ. При биохимическом анализе крови определяется повышение содержания лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, церулоплазмина, фибриногена, мочевой кислоты [263].

Эндоскопия желудка с биопсией его слизистой оболочки является наиболее информативным исследованием, позволяющим верифицировать

диагноз. При осмотре обнаруживаются изолированно или в комбинации следующие изменения слизистой оболочки : очаги гиперемии и отёка, полные и неполные эрозии, язвы. Локализация их в желудке может быть различной, однако, излюбленным местом является антральный отдел, что объясняется особенностями инфицирования слизистой оболочки *Helicobacter pylori* [262, 263, 841].

Следует отметить, что подобная картина может наблюдаться и при хроническом гастрите, и при язвенной болезни. Дифференциально-диагностическими признаками, позволяющими заподозрить наличие у больного MALT-лимфомы на этом этапе обследования, служат, во-первых, частое рецидивирование перечисленных изменений (несколько раз в год), во-вторых, относительная резистентность эрозивных и язвенных изменений слизистой оболочки желудка к общепринятым схемам лечения ХГ и ЯБ и, в-третьих, своеобразный диссонанс между эндоскопическими данными ( эрозии, язвы ) и проявлениями болевого синдрома у этих больных. Как правило, болевой синдром не имеет типичной картины, свойственной эрозивно-язвенному поражению желудка [263].

Морфологическое исследование гастробиоптатов позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз MALT-лимфомы. Следует подчеркнуть, что этот диагноз не может быть выставлен при отсутствии явных гистологических доказательств. Помимо обычной морфологической оценки биоптатов, для верификации диагноза используются: 1) методы иммуногистохимии – определение CD45RB, CD19, CD20, CD22, CD29а антигенов; 2) молекулярно-генетическое исследование – определение генетических нарушений: транслокаций t (11: 18) и t (1:14), трисомии по 3-й хромосоме, а также структурных или регуляторных изменений генов bcl-2, bcl-10, c-myc, p53, p16 [263, 706]. В более чем 90% биоптатов слизистой оболочки при MALT-лимфоме определяется *Helicobacter pylori* [263].

Выбор адекватной программы лечения MALT-лимфомы желудка (хирургического или терапевтического, а довольно часто – их комбинации) является непростым решением. При поиске оптимальной стратегии терапии необходимо учитывать данные о морфологии опухоли, её цитогенетические и иммунофенотипические характеристики, степень распространённости процесса, а также системные опухолевые маркеры.

Подтверждением патогенетической связи НР-инфекции и MALT-лимфомы являются случаи полной или частичной регрессии опухоли при эрадикации НР. Несколько независимых групп авторов подтвердили, что эрадикация НР может индуцировать ремиссию MALT-лимфом желудка [261, 587]. Так, в одном наблюдений отмечена полная регрессия MALT-лимфомы у 5 из 6 больных [261], в другом – из 33 больных у 23 наблюдалась полная регрессия, у 4 – частичная регрессия опухоли, причём в группе вылеченных больных рецидива опухоли в течение года выявлено не было [421]. При обследовании 50 пациентов с MALT-лимфомой желудка после эрадикации НР у 40 отмечена полная ремиссия в течение 15,4 мес [710]. В случае реинфекции НР у больных, получавших антихеликобактерную терапию, в короткие сроки возникает рецидив мальтомы. Вероятно, суть этого явления заключается в особой чувствительности (готовности) иммунной системы к подобным антигенным стимулам [164, 457, 590]. Поэтому по последним рекомендациям, разработанным и принятым в 2000 году в Риме на конгрессе Европейской группы по изучению *H.pylori* (Маастрихтский консенсус – I I) MALT-лимфома желудка является абсолютным показанием для антихеликобактерной терапии [164].

Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении MALT-лимфом желудка, сохраняется ряд вопросов, требующих своего разрешения. Среди них как диагностические – определение степени информативности молекулярно-генетических данных для диагностики опухоли и прогнозирования её

патоморфоза, так и терапевтические – изучение продолжительности регрессии опухоли после успешной антигеликобактерной терапии и влияния реинфекции НР на опухоль, определение оптимальных интервалов между эрадикационными курсами и другие вопросы.

Лечение MALT-лимфом желудка в более поздних стадиях заключается в комбинации хирургического вмешательства и полихимиотерапии. При лимфоме желудка высокой степени злокачественности больному назначают полихимиотерапию по программе СНОР ( циклофосфан, адриабластин, онковин, преднизолон) или СНОР-подобные режимы. Последующая тактика лечения определяется в зависимости от течения основного патологического процесса. При ремиссии заболевания каждые 6 мес в течение 5 лет проводится эндоскопическое исследование культи желудка с целью определения инфицированности слизистой оболочки НР и его эрадикации. В случае рецидива опухоли или признаков её диссеминации проводится соответствующая полихимиотерапия или радиотерапия [262, 263].

Таким образом, роль НР в развитии онкопатологии желудка достоверно доказана. Не менее интересна роль НР-инфекции в формировании патологии других органов ЖКТ.

## **ГЛАВА 5 HELICOBACTER PYLORI И ЗАБОЛЕВАНИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.**

### **5. 1. Helicobacter pylori и хронический панкреатит**

Сочетание язвенно-эрозивных изменений в гастродуоденальной зоне и хронического рецидивирующего панкреатита (ХРП) наблюдается довольно часто. Принято считать, что в большинстве случаев ХРП вторичен по отношению к ЯБ ДПК, ЯБЖ и эрозивному гастродуодениту [117]. При этом развитие панкреатита объясняют избыточной секретивной стимуляцией поджелудочной железы (ПЖ) вследствие гипергастринемии и связанной с ней гиперсекрецией хлористоводородной кислоты. Отёк, эрозии или язва в области

большого сосочка ДПК затрудняют отток увеличенного объёма панкреатического секрета, приводят к возникновению дискинезии сфинктера общего жёлчного протока (Одди), внутрипротоковой гипертензии и активации ферментов поджелудочной железы, что и приводит к развитию панкреатита [117, 363]. Кроме того, имеют значение повышение давления в общем жёлчном протоке и поступление желчи и бактерий ретроградно в проток ПЖ. На ранних стадиях повреждения, возможно, играют роль свободные радикалы кислорода, которые могут вызывать нарушение полярности клеток ПЖ. Если после воздействия первичного повреждающего фактора в протоках органа происходит активация большого количества ферментов ПЖ, которое превосходит резервы ингибиторов протеаз, происходит расширение зоны поражения ПЖ, активируются липаза и коллагеназа. Дополнительную роль в патогенезе играют спазм и тромбоз кровеносных сосудов. При разрушении ткани ПЖ ферменты выходят в окружающую клетчатку, местный крово- и лимфоток, а также в брюшную полость. Уровень ферментов ПЖ в крови повышается в значительной степени за счёт неактивной формы ферментов или комплексов фермент-ингибитор. В связанной форме ферменты не способны расщеплять свои субстраты, однако могут сохранять способность к гидролизу небольших белковых молекул [154].

Пассаж сока ПЖ может быть затруднён также при рубцово-язвенной деформации ДПК, стенозирующем папиллите. Данный патогенез, по мнению ряда авторов, является наиболее вероятным и частым [117]. Кроме того, причиной развития панкреатита может быть наличие у больных желчнокаменной болезни, которая встречается у пациентов с панкреатитом в 6 раз чаще, чем среди населения в целом. При желчнокаменной болезни приступы панкреатита связаны с преходящей обтурацией и травматизацией большого сосочка ДПК жёлчными конкрементами [154]. Описывают также аллергический ХРП вследствие лечения ЯБ ДПК блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов [569].

По мнению ряда исследователей, существует два принципиально возможных варианта патогенеза сочетанных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки и ХРП. Один из них – это так называемые панкреатогенные язвы, при которых ХРП первичен, а изменения гастродуоденальной зоны вторичны. Механизм таких нарушений связан с закислением содержимого ДПК даже при небольшом снижении продукции бикарбонатов ПЖ, особенно, если у больного наблюдается гиперсекреция хлористоводородной кислоты [117, 569]. Причём уровень рН в ДПК может падать ниже 4,0, что приводит к инактивации панкреатических ферментов [398, 539]. Таким образом, замыкается один из порочных кругов, когда панкреатическая недостаточность способствует язвообразованию в ДПК, а желудочная гиперсекреция и изменения слизистой оболочки ДПК усугубляют патологию ПЖ и её внешнесекреторную недостаточность. Кроме того, в развитии панкреатогенных язв играет роль уменьшение продукции соматостатина, нарушение деятельности антродуоденального кислотного тормозного механизма, активация калликреин-кининовой системы, гипергистаминемия, возникающие при панкреатите и приводящие к повышению сосудистой проницаемости, изменениям микроциркуляции, гиперпродукции хлористоводородной кислоты [117, 311]. По данным различных авторов, вторичные эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и ДПК развиваются у 8,7 – 27% больных с ХРП [117, 408, 649, 713].

Следующий вариант сочетания ХРП и эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка и ДПК – развитие патологических изменений параллельно, когда они являются проявлениями одного заболевания, следствием одной и той же причины, имеют единый патогенез. Такое течение процесса может быть при гиперкальциемии (гиперпаратиреоз), алкоголизме [326]. Важнейшим единым этиологическим фактором при сочетании ЯБЖ и ДПК, эрозивного гастродуоденита и ХРП является *Helicobacter pylori*. Однако,



если роль НР в развитии заболеваний желудка и ДПК хорошо изучена, то в отношении ХРП данные малочисленны и разноречивы. Между тем, патофизиологические особенности НР-инфекции и результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о необходимости изучения возможного значения этого микроорганизма при ХРП [117, 429, 678, 713].

По данным литературы существует двусторонняя связь: НР -> ХРП и наоборот, ХРП -> НР. То есть, как НР-инфекция участвует в развитии и прогрессировании ХРП, так и ХРП способствует росту инфицирования НР. Аргументы в пользу наличия связи НР -> ХРП следующие. В эксперименте доказано, что вакуолизирующий токсин НР оказывает панкреотоксическое действие и нарушает внешнюю секрецию ПЖ [117, 576]. Повышение содержания в желудочном соке и в крови аммиака, являющегося продуктом жизнедеятельности НР, приводит к извращёнию продукции панкреатических ферментов после пищевой стимуляции, повышению продукции гастрина G-клетками [429] и повышению концентрации гастрин-релизинг-фактора в крови. За ростом продукции гастрина наступает желудочная гиперсекреция, в патогенезе которой участвуют также связанные с НР-инфекцией уменьшение плотности D-клеток в антральном отделе желудка и снижение продукции соматостатина, в норме тормозящего выработку гастрина [281]. Увеличение образования и выделения хлористоводородной кислоты способствует усилению секретинной стимуляции ПЖ и нарушению её внешней секреции, а также ускорению эвакуации кислого желудочного содержимого в ДПК и развитию в ней желудочной метаплазии, а затем и язвообразования. Не случайно, желудочную гиперсекрецию чаще выявляют у больных с ХРП, инфицированных НР, чем без этой инфекции. То есть, НР участвует в патогенезе и ЯБ, и ХРП [181, 182, 408]. Связь НР -> ХРП подтверждается, по мнению ряда авторов, также более частым обнаружением у больных панкреатитом НР-ассоциированного антрального гастрита с выраженной клеточной инфильтрацией (58% случаев), чем у больных с другими

заболеваниями органов пищеварения [117, 678]. В развитии и прогрессировании ХРП важную роль играет способность НР усиливать секрецию эпителиальными клетками желудка провоспалительного интерлейкина 8, а также вырабатывать фосфолипазы А и С, которые имеют большое значение в патогенезе панкреатита [117].

Связь ХРП -> НР основана на образовании благоприятной среды (рН 3-6) для жизнедеятельности НР в ДПК при снижении ощелачивающей способности панкреатического секрета (уменьшение продукции бикарбонатов ПЖ у больных с ХРП с недостаточностью гидрокинетической функции органа) [117, 539, 678]. Гипергистаминемия, которая неизбежно развивается при обострении ХРП, способствует увеличению продукции хлористоводородной кислоты. Это также благоприятно для НР. При резком повышении кислотности в желудке НР мигрируют в луковицу ДПК [281]. Учитывая, что под влиянием НР гастродуоденальная слизистая оболочка становится более чувствительной к различным химическим раздражителям, логично предположить, с точки зрения некоторых авторов, что у больных с ХРП, инфицированных НР, повышена вероятность возникновения не только чисто хеликобактерных, но и панкреатогенных эрозий и язв желудка и ДПК. Данные литературы также указывают на высокую частоту асимптоматичных панкреатогенных язв гастродуоденальной зоны у больных с ХРП, инфицированных НР [117, 408]. При ХРП изменяются местный и системный иммунные ответы, что облегчает наряду с вышеперечисленными факторами обсеменение слизистой оболочки желудка и ДПК НР [117].

Таким образом, НР участвует в развитии ХРП как только ему присущими патогенетическими путями, так и усугубляя те механизмы, которые существуют без НР-инфицирования при сочетанных заболеваниях желудка, ДПК и ПЖ. Частота обнаружения НР при ХРП весьма варьирует и, по данным разных авторов, составляет 22 – 38% [408, 713]. Причём, при сочетании ХРП с

ЯБ желудка или ДПК она значительно возрастает (до 60%) [713]. Однако эти данные сложно сопоставлять, так как диагностику НР-инфекции проводили разными методами у больных с ХРП различной этиологии.

Проводимые нами исследования по этому вопросу выявили закономерность влияния длительности обострения ЯБ ДПК на сроки формирования реактивного панкреатита. Было выяснено, что если обострение язвенного процесса длится 2 недели и больше, то в 100% случаев у больных выявлялись признаки воспаления ПЖ. При этом в 100% случаев ЯБ ДПК возникала на фоне хронического гастрита типа В (подтверждение наличия НР на слизистой желудка проводилось двойным тестированием: тестом на уреазную активность и микроскопированием окрашенных по Гимза мазков-отпечатков) [35].

Таким образом, вопрос о взаимосвязи ХРП и НР заслуживает углублённого изучения в клинике, поскольку его решение может раскрыть новые возможности для повышения эффективности лечения больных панкреатитом.

## **5.2. Helicobacter pylori и заболевания печени**

Хронические заболевания печени и желчевыводящих путей часто сочетаются с воспалительными и дегенеративно-дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [21, 358]. В 1946 г. Juhn обнаружил, что при заболеваниях печени возникает пептическая язва желудка и ДПК, и предложил термин «гепатогенная язва» (ГЯ). Наиболее часто ГЯ выявляют при циррозе печени и хроническом гепатите, нередко пептическая язва сочетается с патологией желчевыводящих путей, в частности с холелитиазом и постхолецистэктомическим синдромом [124, 358]. В связи с нарушением качественного состава желчи и её поступлением в ДПК создаются предпосылки для ульцерогенеза, однако считать их ведущими факторами образования язвы нет достаточных оснований.

Ассоциированная с холелитиазом язва, по мнению ряда авторов, является самостоятельным заболеванием, хотя и патогенетически связанным с патологией желчевыводящих путей [358].

Выделяют портальную гипертензивную (конгестивную) гастропатологию (ПГГ) и желудочную антральную сосудистую эктазию, на фоне которых возникает язвенное поражение желудка и ДПК [658, 810]. При декомпенсированном циррозе печени язву желудка выявляют у 15% больных, при компенсированном – у 3,3%, в целом в популяции – у 1,7% [358, 811]. Язву ДПК обнаруживают у 9,5% больных с циррозом печени и у 4% - в целом в популяции; при этом связь между частотой возникновения язвы и тяжестью цирроза не установлена [358, 467]. Наиболее часто (до 60%) ГЯ локализуется в антральном отделе желудка и луковице ДПК (в 10%) [358, 466].

Характерными морфологическими признаками ГЯ являются уплощённая форма, низкие края при большой глубине язвы, тонкие слои фибриноидного некроза с вялыми грануляциями на дне. В зоне фиброза содержится большое количество сосудов разного диаметра, преимущественно венозных. Аналогичные сосуды выявляются и в межжелудочной строме слизистой оболочки, наибольшее их количество – в подслизистой основе и мышечной оболочке. Разрастание соединительной ткани в стенке желудка сопровождается атрофией гладких мышц. Значительно расширяются и углубляются желудочные ямки. Железистый аппарат атрофирован, особенно железы дна, пилорические же железы умеренно гипертрофированы. В межжелудочной строме и более глубоких слоях постоянно обнаруживают мелкоочаговые лимфоидноклеточные инфильтраты. В краевой зоне язвы отсутствуют признаки эпителизации. Наблюдают отёк соединительной ткани. ГЯ желудка возникают на фоне выраженного венозного застоя [658, 810].

Основной причиной образования ГЯ ряд исследователей считают нарушение гемодинамики, возникающие при циррозе печени [358, 658, 810].

Вследствие морфологических изменений в печени повышается сопротивление в системе воротной вены, что обуславливает венозную гипертензию и раскрытие естественных портокавальных шунтов. Кроме того, в возникновении и поддержании портальной гипертензии большую роль играет гипердинамическое состояние кровотока с раскрытием артериовенозных шунтов, увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сопротивления сосудов. Внутриорганный кровоток увеличивается вследствие повышения уровня циркулирующих вазодилататоров и снижения чувствительности сосудов к эндогенным вазоконстрикторам [358, 431].

Вазодилататоры, синтезированные внутренними органами, поступают в системный кровоток через сеть естественных портокавальных шунтов. Наиболее изучены медиаторы полнокровия глюкокортикоиды, жёлчные кислоты, окись азота, простагландины (ПГ), фактор некроза опухоли (TNF-альфа) [358,700]. Периферическая вазодилатация и венозный застой обуславливают снижение эффективного объёма циркулирующей крови и активность барорецепторов. Вследствие этого стимулируется симпатическая часть вегетативной нервной системы, повышается выработка катехоламинов. Однако при портальной гипертензии чувствительность сосудов к норадреналину значительно снижена [658], также, как и к другим вазоконстрикторам – ангиотензину, вазопрессину, что, вероятно, связано с гиперглюкокортициемией. Таким образом, как повышение сопротивления сосудов системы воротной вены, так и гипердинамическая циркуляция крови способствуют поддержанию портальной гипертензии при циррозе печени. Полнокровие и застой крови в слизистой оболочке желудка и ДПК повышают их чувствительность к травмирующим агентам, таким, как жёлчные кислоты, этанол, аспирин, что способствует возникновению эрозивно-язвенного поражения [358].

Кислотно-пептический фактор в возникновении ГЯ играет меньшую роль, чем в образовании эссенциальной язвы. При циррозе печени с тяжёлой

ПГГ, язвой желудка и ДПК наблюдают ахлоргидрию, гипергастринемию, значительное снижение уровня пепсиногена I в сыворотке крови [526, 656]. Чем выше давление в воротной вене, тем ниже базальная секреция. Патогенез этих нарушений недостаточно изучен. В биоптате обнаруживают резко выраженную атрофию слизистой оболочки. В то же время при циррозе у пациентов с язвой показатели кислотности более высокие, чем у пациентов без язвы [466]. Снижение показателей кислотопродукции коррелирует со снижением уровня ПГ, в том числе ПГЕ, ПГF<sub>2</sub>, альфа – 6-кето ПГF<sub>1</sub>. Повышение уровня ПГF<sub>2</sub> может быть связано с капиллярэктазией и ахлоргидрией [124, 358].

У пациентов с ПГГ и ГЯ значительно снижены уровень бикарбонатов и мукопротеинов, формирующих слизистый барьер и разность потенциалов слизистой оболочки желудка ( в соответствии с критериями Child-Pugh оценки функции печени) [526]. ГЯ обнаружена у 19,4% неоперированных больных и у 27% - после наложения портокавального анастомоза [358]. На основании этих данных было предположено, что гистамин, образующийся при декарбоксилировании гистидиназы, не распадается в печени, минуя её через шунты, и стимулирует избыточное выделение хлористоводородной кислоты желудком. Подобный механизм обнаружен у экспериментальных животных, однако его нельзя полностью проецировать на человека. В то же время установлена эффективность портосистемного шунтирования при лечении ПГГ, на фоне которой обычно возникает язва [358]. Широко обсуждается возможная роль недостаточной инактивации гастринина и повышение его уровня в крови у больных с циррозом печени. Предполагают, что трофическое действие гастринина на слизистую оболочку желудка и кишечника может быть различным у здоровых лиц и больных с циррозом печени [656, 658].

На основании данных серологических исследований, изучения биоптатов антрального отдела желудка установлено, что распространение *Helicobacter pylori* у больных с циррозом печени, ПГГ и ГЯ аналогично таковому в общей

популяции – 26-43%. Однако контаминация верхних отделов пищеварительного канала НР отмечена у 83% больных с циррозом печени и у 43% - в общей популяции [467, 843]. Роль НР в возникновении ГЯ продолжает активно изучаться.

### **5. 3. Helicobacter pylori и заболевания жёлчного пузыря и внепечёночных желчевыводящих путей**

Сочетанным поражениям двенадцатиперстной кишки (ДПК), жёлчного пузыря (ЖП) и внепечёночных желчевыводящих путей (ВПЖВП) посвящена обширная литература [21, 47, 55]. Авторы подчёркивают тесную онтогенетическую связь и общность ЖП, ДПК и ВПЖВП, общую иннервацию слизистой оболочки (СО), мышечного и железистого аппарата интестинального и билиарного трактов в связи с наличием так называемой энтеральной нервной и эндокринной интестинальной систем [170, 177]. В настоящее время исследованиями, посвящёнными межпищеварительной моторно-эвакуаторной деятельности пищеварительной системы, открытый в начале века в лаборатории И.П. Павлова. В последние годы появились работы о связи и взаимодействии фаз моторно-эвакуаторной и секреторной деятельности желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы [302].

ДПК является центральным и регулирующим звеном пищеварительной системы, и нарушения её моторно-эвакуаторной и секреторной деятельности, которые неизбежны и закономерны при ЯБ, влекут засобой нарушения в работе жёлчного пузыря и желчевыводящих путей [302]. По данным различных авторов [177, 184], ЯБ ДПК сопровождается нарушением моторной функции желчевыводящей системы у 80-100% больных. Подчёркивается, что при дискинезии желчевыводящих путей в 100% случаев наблюдается дискинезия ДПК [177]. На первом этапе развития ЯБ эти изменения имеют функциональный характер, затем вследствие присоединения инфекции, развития холелитиаза и т.д. наступают органические изменения органов

гепатобилиарной системы [302]. По мнению ряда авторов, сопутствующие ЯБ дискинезия жёлчного пузыря и холецистит возникают в результате спазма сфинктера Одди и застоя в жёлчном пузыре, который часто наблюдается при ЯБ и имеет непосредственное отношение к повышенному тонуусу вагуса и отрицательному влиянию водородных ионов на сфинктер Одди в результате увеличения времени повышения кислотности в просвете ДПК [326].

В норме двигательная активность сфинктера Одди и других отделов ЖКТ взаимосвязана. Благодаря координации сократительной активности жёлчного пузыря, мигрирующего моторного комплекса и сфинктера Одди обеспечивается наполнение ЖП в промежутке между приёмами пищи. Сфинктер Одди регулирует градиент давления между системой протоков и ДПК. В норме эпизоды повышения тонууса (“запирающая активность”) сфинктера Одди сопровождаются пассивным расширением ЖП. Дилатация ЖП служит своего рода буфером, и заметного повышения давления в желчевыводящих протоках не наблюдается. Однако ЖП способен проявлять свойства буферного резервуара только при условии, если стенки ЖП сохранили эластичность [154].

В регуляции сократительной активности сфинктера Одди принимают участие как центральные (цефалические), так и локальные (гастродуоденальные) рефлексy, вызываемые растяжением полых органов в процессе пищеварения и воздействием компонентов пищи, а также гуморальные влияния (холецистокинины, гастрин и секретин). К нейромедиатам, вызывающим расслабление гладких мышечных клеток желчевыводящих путей, относятся вазоинтестинальный полипептид и оксид азота. Ацетилхолин и тахикинины вызывают сокращение гладких мышечных клеток. Гамма-аминомасляная кислота и соматостатин стимулируют, а опиоидные пептиды подавляют выделение релаксирующих медиаторов. Эндогенные опиаты играют двойную роль в регуляции сократительной



активности сфинктера Одди: при связывании с одной группой опиоидных рецепторов миоцитов происходит стимуляция двигательной активности, а при связывании с другой группой – её замедление [154].

Основным гормональным регулятором моторики ЖП является холецистокинин-панкреозимин (ХК-ПЗ), который синтезируется L-клетками СО ДПК. Рецепторы, реагирующие на ХК-ПЗ различны в ЖП и поджелудочной железе (ПЖ). ПЖ содержит только ХК-В рецепторы, а в ЖП локализованы ХК-А. Дистрофия и атрофия СО гастродуоденальной зоны сопровождаются значительным уменьшением L-клеток и концентрации ХК-ПЗ в крови, что может служить пусковым механизмом развития нарушений сократительной функции ЖП [177].

Согласно современным представлениям [136, 177], основной причиной морфологических изменений СО гастродуоденальной зоны является её инфицированность *Helicobacter pylori* (НР) вследствие их высокой протеолитической и цитотоксической активности, вызывающей деструктивно-пролиферативные изменения клеток [281]. Было выявлено, что степень морфологических изменений СО гастродуоденальной зоны прямо зависит от длительности заболевания ЯБ ДПК, ассоциированной с НР, и существенно влияет на функцию ЖП: у больных с язвенным анамнезом до 5 лет преобладала гиперкинетическая дискинезия ЖП (52%); при продолжительности заболевания от 5 до 10 лет количество больных с гиперкинетической и гипокинетической формами дискинезии ЖП было практически одинаково; у лиц с язвенным анамнезом более 10 лет преобладала гипокинетическая дискинезия ЖП (18,2%). Степень выраженности антрального гастрита и дуоденита чётко коррелирует с характером двигательных нарушений ЖП: при нарастании степени дистрофии СО гастродуоденальной зоны гиперкинетическая дискинезия сменяется гипокинетической её формой, что можно объяснить выявленными нарушениями ультраструктуры L – клеток в период обострения ЯБ ДПК,

которые могут быть причиной нарушения продукции ХК-ПЗ и существенно влиять на сократительную функцию ЖП [177]. Это требует обязательного включения в комплексное лечение дискинезий желчевыводящих путей у больных ЯБ ДПК средств, обеспечивающих эрадикацию НР и улучшающих трофику СО гастродуоденальной зоны. **Данным критериям особенно соответствует препарат Де-Нол.**

#### **5. 4. Helicobacter pylori и заболевания толстого кишечника**

Наиболее часто сопутствующим ЯБ заболеванием является моторная дискинезия толстой кишки по гипокинетически-гипертоническому типу, проявляющаяся обстипационным синдромом. Наличие дискинезии толстой кишки также обусловлено повышенным тонусом парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [326]. В последнее время активно изучается влияние НР-инфекции на состав микрофлоры толстого кишечника [381].

Макроорганизм и его микрофлора являются единой экологической системой, которая находится в состоянии динамического равновесия. Под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов происходят различного рода нарушения в аутофлоре человека. Проблема кишечного дисбактериоза на сегодняшний день остаётся актуальной, так как он, как правило, сопровождает большинство заболеваний ЖКТ, аллергических заболеваний, возникает после длительного приёма антибиотиков [381].

Дисбактериоз кишечника выявляется у 70% детей с гастродуоденитами, пептической язвой, патологией гепатобилиарной системы и у 100% детей при заболеваниях кишечника. В наше время большое значение в развитии заболеваний гастродуоденальной зоны отводится так называемому “фактору хозяина”, т.е. составу микрофлоры ЖКТ при инфицировании НР-инфекцией. Один и тот же микроорганизм может проявлять разную вирулентность в зависимости от реакции макроорганизма [79, 87, 381].

В последнее время уделяется большое внимание взаимосвязи хеликобактериоза, а также методов его эрадикации с развитием дисбиотических процессов в составе аутохтонной микрофлоры. По мнению многих авторов, НР может являться начальным звеном, который находится в начале долгой патогенетической цепи, ведущей к развитию клинически выраженного дисбактериоза ЖКТ. Длительная персистенция НР-инфекции в ЖКТ, которая сопровождается развитием хронического гастрита типа В (ХГВ) и ЯБ ДПК, массивная эрадикационная антибиотикотерапия вызывает вторичный иммунодефицит за счёт угнетения в первую очередь бифидофлоры с дальнейшей колонизацией слизистой условно-патогенной и патогенной микрофлорой. При этом снижается резистентность макроорганизма к инфекции за счёт угнетения иммунной реактивности. Под воздействием НР может развиваться местный иммунодефицит слизистой ЖКТ, изменение микробиологической структуры желудка, кишечника, что замыкает порочный круг воспалительного процесса в слизистой органов пищеварения [379, 381].

Важную роль в поддержании нормального микробиоценозу кишечника играет соляная кислота и пепсин желудочного сока. Анализ микрофлоры кишечника у больных ЯБ ДПК показал, что у всех больных независимо от состояния кислотообразующей функции имели место угнетение роста основных представителей нормальной анаэробной микрофлоры кишечника – лакто- и бифидобактерий. Угнетение кислотопродукции в желудке, особенно длительное, резко снижает его барьерные функции и создаёт условия для развития дисбактериоза кишечника [98, 381, 504, 753].

Доказано, что ряд фармакологических препаратов, в том числе и те, которые не принадлежат к антибактериальным, могут угнетать рост бактерий в ЖКТ и при длительном применении стать причиной развития дисбактериоза. Так было установлено супрессивное действие антисекреторного препарата фамотидина по отношению как к аэробам, так и к облигатным анаэробам [118].

В литературе не отражены данные о микробиологических изменениях в толстом кишечнике пациентов, у которых хеликобактериоз протекал асимптомно. Феномен «здорового» бактерионосительства объясняется особенностью НР-инфекции, патогенное действие которой может проявиться через 3 – 5, а иногда и через 10 лет после инфицирования при условии нормальной сопротивляемости организма. Хеликобактериоз сегодня рассматривается как «медленная инфекция». Особенность этой инфекции от других состоит в значительном изменении иммунного ответа макроорганизма. Иммунитет при хеликобактериозе формируется очень медленно, является неполноценным и активизирует аутоиммунные процессы, которые становятся ведущими в патогенезе в дальнейшем. Минимальная антигенная стимуляция позволяет НР длительно взаимодействовать с местным иммунитетом слизистой оболочки желудка, что обуславливает хронизацию патологического процесса [379, 381, 753].

### **5.5. *Helicobacter pylori* и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь**

Большое значение в развитии ЯБ отводится моторно-эвакуаторным расстройствам функции пищеварительного канала. Механизмы возникновения моторно-эвакуаторной дисфункции гастродуоденального отдела пищеварительного канала обусловлены индивидуальными анатомическими особенностями этой области, степенью воспалительной реакции слизистой оболочки, пороговой возбудимостью висцеральных рефлексов и особенностью нейрогуморальной регуляции. Часто эти нарушения связаны с ослаблением мышечного тонуса пищеварительного канала или парадоксальной перистальтической волной [75].

Вызывая воспалительно-деструктивные изменения в СО гастродуоденальной зоны, НР своим воздействием на эндокриноциты желудка, как указывалось выше, стимулируют выработку соляной кислоты и пепсина, т.е. обуславливают повышение желудочной секреции. По мнению ряда авторов,

вследствие снижения рН в желудке нарушается физиологический антродуоденальный кислотный тормоз, который работает несовершенно при ЯБ: кислота в желудке вырабатывается в избытке и происходит её чрезмерный сброс в просвет ДПК, что, в свою очередь, способствует закислению интрадуоденальной среды. В ответ на избыточную кислую среду, поступающую в ДПК, развивается дуоденогастральный рефлюкс, который имеет защитное назначение предположительно адаптационно-компенсаторного характера. Оно направлено на ощелачивание избыточно кислой желудочной среды в условиях гиперсекреции забрасываемой из ДПК желчью. Дуоденогастральный рефлюкс расценивается как следствие сочетания дуоденальной дискинезии с нарушением шлюзовой функции привратника [75, 716, 823].

Воспалительные изменения в СОЖ могут приводить к повышению внутриполостного желудочного давления, которое, в свою очередь, в сочетании с недостаточностью нижнего пищеводного сфинктера способствует развитию гастроэзофагального рефлюкса. Считают, что у больных ЯБ синдром рефлюкса – не причина, а следствие заболевания. Синдром рефлюкса может сохраняться после заживления язвы и устранения отёчного и спастического синдромов СО гастродуоденальной области. Гастроэзофагальный рефлюкс может быть проявлением гастроэзофагальной рефлюксной болезни [75].

Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), несмотря на своё название “болезнь”, не является нозологической единицей. Это комплекс клинических симптомов и/или морфологических изменений, возникающих в результате рефлюкса содержимого желудка в пищевод [71, 167].

Частота ГЭРБ, как правило, недооценивается, так как только 25% больных с ГЭРБ обращаются к врачу. Распространённость заболевания можно приблизительно оценить по частоте изжоги – основному диагностическому признаку ГЭРБ. По данным статистических исследований, кислый вкус во рту

и/или жгучую боль за грудиной, отмечают 21-40% жителей Западной Европы, 44% жителей США и 10-15% жителей России [400]. При ГЭРБ снижается давление покоя в нижнем пищеводном сфинктере и учащаются преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера. Эти эпизоды длятся 10 секунд или более и происходят вне зависимости от глотания. При этом давление в пищеводе снижается до уровня давления в желудке, и именно в этот момент происходит рефлюкс, в результате чего снижается уровень рН в пищеводе и развиваются характерные симптомы и/или повреждение пищевода [154].

Гастроэзофагальный рефлюкс – не обязательное проявление патологии, он встречается и у здоровых людей, частота его может достигать 50 раз в день. Такой рефлюкс – физиологический процесс, который не вызывает каких-либо симптомов и не повреждает слизистую оболочку пищевода [71, 783]. Рефлюкс-эзофагит (РЭ) представляет собой один из видов ГЭРБ. Он, как и любое воспаление, характеризуется морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода, поэтому диагноз РЭ может быть только морфологическим [71, 120]. Классификация, поддержанная в 1994 г. Всемирной организацией гастроэнтерологов (Лос-Анджелесская классификация), к эзофагитам относит только такие изменения пищевода, при которых имеются повреждения целостности слизистой оболочки (“mucosal break”) в виде эрозий или язв [71, 410].

Гистологически РЭ характеризуется гиперплазией эпителия, которая выражается утолщением слоя базальных клеток и удлинением сосочков. Это ранние признаки РЭ, они не патогномоничны для ГЭРБ, так как встречаются и без рефлюкса, а при рефлюксе часто отсутствуют. Так, из 2000 больных с тяжёлой мучительной изжогой – наиболее частым симптомом ГЭРБ – у 60% не удалось найти никаких эндоскопических признаков эзофагита [71, 661]. В то же время почти у половины больных, у которых при эндоскопии был диагностирован эзофагит, изжога отсутствовала [71, 533].

Главной причиной развития ГЭРБ служат нарушения моторной функции пищевода. К ним в первую очередь относятся снижение базального тонуса нижнего пищеводного сфинктера, его частые спонтанные релаксации, задержка опорожнения желудка и нарушение перистальтики [71, 485]. Всё это приводит к длительному контакту кислоты, пепсина или желчи со слизистой оболочкой пищевода. Мультивариантный анализ показал, что нарушение эзофагального клиренса кислоты и гипотония сфинктера являются наиболее важными патофизиологическими факторами развития РЭ [71, 724].

Таким образом, возникновение РЭ связано с нарушением антирефлюксного барьера и пищеводного клиренса, с недостаточностью внутренних защитных возможностей слизистой оболочки, с видом и объёмом рефлюксанта, но не с уровнем секреции кислоты [71, 572, 690]. Это, однако, не отрицает важной роли кислоты в происхождении РЭ. Известно, что в норме кислота, попав в пищевод, вскоре стекает обратно в желудок под влиянием силы тяжести и перистальтики. Кроме того, она нейтрализуется ионами гидрокарбонатов слюны и подслизистых пищеводных желез. При длительной экспозиции кислоты и пепсина возникают повреждения межэпителиальных контактов, усиливается проницаемость слизистой оболочки, в результате чего ионы водорода проникают в межклеточное пространство. В дальнейшем может наступить повреждение эпителия со всеми вытекающими последствиями. Такие повреждения становятся наиболее выраженными, когда значение рН снижаются до 1,3. При этом тяжесть РЭ коррелирует с продолжительностью действия кислоты [71, 817]. В развитии некроза эпителия принимает участие пепсин, который становится активным при понижении рН в просвете пищевода до 4,0. Сочетание HCl и пепсина вызывает более выраженный эзофагит, чем одна кислота [71, 818].

Наиболее частым осложнением РЭ служит метаплазия Баррета (пищевод Баррета – ПБ). При этом многослойный плоский эпителий пищевода

замещается призматическим, таким же, как в кардиальном отделе желудка. ПБ определяют как циркулярный сегмент в нижней части пищевода длиной не менее 2 – 3 см, выстланный призматическим эпителием. Если метаплазия занимает до 3 см дистальной части пищевода, говорят о коротком сегменте ПБ, если больше 3 см – о длинном. Характерным признаком ПБ является кишечная метаплазия с наличием бокаловидных клеток. Значение ПБ определяется тем, что он служит показателем высокого риска развития аденокарцином, для которых установлена последовательность развития: метаплазия – дисплазия – рак [71, 455]. Важно отметить, что только призматический эпителий, представленный бокаловидными клетками кишечного типа, имеет риск малигнизации [71, 557].

В последние годы отмечен значительный рост числа больных ГЭРБ и связанных с ней осложнений – ПБ и, что особенно тревожно, аденокарциномы пищевода и кардии. С точки зрения патофизиологии НР-инфекция, по мнению ряда авторов, может как способствовать развитию ГЭРБ, так и в определённом смысле защищать пищевод от агрессивных воздействий. Гиперсекреция и гипергастринемия, индуцированные НР, могут принимать определённое участие в патогенезе ГРЭБ. Во всяком случае, хорошо известно, что больные дуоденальной язвой, которая, как правило, ассоциирована с НР, часто страдают РЭ [71,445].

Известно, что при НР-гастрите бактерии нередко колонизируют кардиальный отдел желудка. Как и при гастрите других отделов, при НР-кардите это сопровождается индукцией цитокинов и воспалительных медиаторов, способных оказать прямое или опосредованное действие на слизистую оболочку пищевода и на нижний пищеводный сфинктер [71, 625]. Есть данные о том, что цитокины ( IL-1 и TNF-альфа) могут вызвать релаксацию гладких мышц и за счёт этого – недостаточность нижнего пищеводного сфинктера [71, 677]. Правда, роль кардита в патогенезе ГРЭБ



признаётся не всеми [71, 644]. Есть сведения о действии НР на опорожнение желудка, однако они не однозначны [71, 690]. Допускают также, что НР своими токсинами и другими бактериальными продуктами могут влиять на афферентные нервы и повышать за счёт этого чувствительность слизистой оболочки пищевода [71, 675, 790]. Всё же, по мнению ряда авторов, несмотря на некоторые теоретические возможности, если НР и играют роль в патогенезе ГРЭБ, то она невелика [71, 717, 718].

Предположение о протективной роли НР для развития ГРЭБ возникло на основании того, что ГРЭБ при НР –инфекции встречается реже, чем у неинфицированных пациентов. При этом у инфицированных РЭ протекает значительно легче. В последние 2 года появляются всё больше, позволяющих считать, что НР, особенно *saгA+* штаммы, каким-то образом предохраняют пищевод от повреждений. В пользу этого свидетельствуют эпидемиологические данные: при носительстве *saгA+* штаммов НР заметно понижен риск кардиальной и эзофагеальной аденокарцином, в то же время в странах Запада, где инфицированность НР снижается, отмечен рост ГРЭБ и его последствий [71, 470, 586]. Все эти факты делают НР ещё более загадочным и даже приводят некоторых исследователей к сомнению относительно патогенетической роли микроба. Действительно, загадка, каким образом *saгA+* штаммы НР, наиболее вирулентные при болезнях дистальной части желудка, дают столь выраженный протективный эффект при «проксимальных болезнях» [71, 368].

Такой протективный эффект, по мнению ряда исследователей, лишь частично можно связать с особенностями самих микроорганизмов. В частности, как указывалось ранее, НР могут вырабатывать протеины, ингибирующие секрецию соляной кислоты. Кроме того, интерлейкин-1бета, который вырабатывается слизистой оболочкой желудка при НР-гастрите, действует как ингибитор кислотной секреции [71, 462, 689]. Однако думать об участии этих

механизмов можно только при проксимальных гастритах. В то же время наиболее частая колонизация НР антрального отдела даёт прямо противоположный эффект – секреция гастрина и HCl при этом усиливается. Ещё один механизм, с помощью которого НР может предотвращать развитие ГЭРБ – вырабатываемый им аммиак, нейтрализующий HCl [71]. Однако значительно важнее не прямой протективный эффект НР, а опосредованный патогенными свойствами бактерий, т.е. воспалением слизистой оболочки желудка. Воспаление в проксимальной части желудка, где расположены париетальные клетки, вырабатывающие кислоту, может быть причиной атрофии и гипохлоргидрии и за счёт этого – снижение риска развития ГЭРБ. Таким образом, НР-гастрит тела желудка, по мнению ряда авторов, может расцениваться как своего рода биологический антисекреторный фактор [71, 689]. Воспаление слизистой оболочки тела желудка приводит не только к уменьшению секреции HCl. При НР-гастрите возрастает экспрессия индуцируемых форм циклооксигеназы COX-2 [71, 837], и за счёт этого – гиперпродукция простагландинов, дающих хорошо известный цитопротективный эффект [71, 749]. Не исключено, что простагландины, которые вырабатываются в кардии, могут достигать слизистой оболочки пищевода во время эпизодов физиологического рефлюкса и тем самым принимать участие в её защите [71, 823].

Таким образом, связь НР-инфекции и ГЭРБ является сложной и недостаточно изученной. Значительное число больных ГЭРБ инфицированы НР, но пока недостаточно данных о том, что эрадикация НР может оказать существенное влияние на симптоматику или течение заболевания. Появление симптомов ГЭРБ у небольшой части больных ЯБ ДПК после эрадикации НР возможно, свидетельствует о том, что у данной категории больных до того скрытое течение ГЭРБ может измениться в результате эрадикации и после излечения от язвенной болезни ГЭРБ может стать доминирующим заболеванием. Этот аспект требует дальнейшего тщательного изучения [71].

## 5. 6. *Helicobacter pylori* и диспепсия

Диспепсия в переводе с греческого языка означает: *dys* – плохой, *peptein* – переваривать. В клинической практике этот термин используется для описания симптомов, возникающих в любом отделе ЖКТ, начиная от пищевода и заканчивая прямой кишкой. Сюда же включается симптоматика, возникающая при некоторых органических заболеваниях, таких как острый и хронический гастрит, пептические язвы, опухоли желудка, гастроэзофагеальный рефлюкс и другие заболевания пищевода, гастродуоденальные повреждения, так же как функциональные нарушения [374].

Диспепсия является одним из важных синдромов для определения фармакоэкономики лечения внутренних болезней. Это обусловлено не только тем, что диспепсия – самый распространённый в любой популяции синдром, но и тем, что с диспепсией связано наибольшее количество неучтённых и вообще трудно учитываемых экономических потерь. Так, в одном из исследований, проведенных в Швеции, прямые потери, вызванные диспепсией, в популяции 8 млн человек составили 26 млн английских фунтов в год. Когда же были подсчитаны косвенные потери (потери больными заработка в связи с симптоматикой и др.), то суммарные потери составили 280 млн фунтов, т.е. увеличились более чем в 10 раз [166].

В зависимости от этиологии пациентов с диспепсией делят на 3 категории:

1. С установленной причиной (ГРЭБ с эзофагитом или без него, пептическая язва, заболевания панкреатобилиарной системы, злокачественные новообразования, ятрогении).
2. С установленным микробным агентом или конкретным патофизиологическим механизмом, но неопределёнными клиническими

проявлениями (НР-ассоциированный гастрит, дуоденит, камни жёлчного пузыря, расстройства моторики желудка и двенадцатиперстной кишки).

3. Без установленной причины. Сюда относятся случаи диспепсии без определённой морфологической или биохимической причины возникновения симптоматики, т.е. случаи функциональной диспепсии.

Таким образом, в зависимости от причин, вызывающих проявления диспепсических жалоб, выделяют органическую и функциональную (неязвенную) диспепсию. О неязвенной диспепсии говорят в тех случаях, когда при обследовании больного не удаётся выявить таких заболеваний, как язвенная болезнь, опухоли желудка, желчекаменная болезнь и др. Больные хроническим неэрозивным гастритом также включаются в группу неязвенной диспепсии [374].

В 1999 году в Риме в Международном Согласительном документе по гастроинтестинальным нарушениям функциональная (неязвенная) диспепсия была определена как «состояние, вызывающее постоянную или преходящую диспепсию (боль или дискомфорт в верхней части живота), продолжающуюся как минимум 12 недель, но не обязательно непрерывно, в течение предшествующих 12 месяцев. Необходимым условием является отсутствие органических заболеваний (включая выявляемые при гастроскопии), которые могли бы объяснить наличие симптомов. Облегчение симптомов не наступает после дефекации или не связано с изменением частоты или характера стула (т.е. отсутствует синдром раздраженного кишечника). Термин функциональный подразумевает отсутствие видимых причин и гистологических повреждений, таких как инфекция, воспаление, язва и т.д. Таким образом, функциональная диспепсия является диагнозом исключения. Существует правило, по которому диспепсия считается органической до тех пор, пока не доказано обратное [86, 191, 500].

Частота синдрома диспепсии в популяции в развитых странах Западной Европы, США, Канады составляет 30-50%. При этом на долю органической диспепсии приходится 35-50% всех случаев синдрома, на долю функциональной (неязвенной) диспепсии – 50-65% [374].

В качестве механизма возникновения диспептических расстройств при функциональной диспепсии играет значение, по мнению ряда авторов, гиперсекреция соляной кислоты, что подтверждается эффективностью применения у таких больных антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы и блокаторов  $H_2$  –рецепторов гистамина). Однако у большинства пациентов с функциональной диспепсией не выявляется гиперсекреция соляной кислоты. Возможно, что патогенетическую роль в этих случаях играет не гиперсекреция HCl, а увеличение времени контакта кислого содержимого со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперчувствительность её хеморецепторов с формированием неадекватного ответа.

Диспепсические расстройства могут быть вызваны нервно-психическими стрессами (потеря работы, развод и др). Не выявлено определённой связи между потреблением спиртных напитков, чая и кофе, приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов, курением и возникновением диспепсических расстройств у пациентов с хроническим гастритом и функциональной диспепсией [374].

Определённую роль в возникновении диспепсических расстройств играет снижение порога чувствительности стенки желудка к растяжению (нарушение афферентного звена), что имеет место у 50-70% пациентов. Наибольшее значение в возникновении диспепсических жалоб у больных с функциональной диспепсией имеет нарушения моторики верхних отделов ЖКТ, которые по данным R.W. McCallum [685], встречаются у 75% пациентов. Как известно, при

поступлении пищевого комка в желудок происходит рецептивная релаксация его проксимального отдела. В дальнейшем начинается адаптивная релаксация дна и тела желудка, которая необходима для приёма (аккомодации) относительно больших объёмов пищи без увеличения напряжения желудочной стенки. За счёт перистальтики дна желудка (с частотой 0,3 – 1 сокращение в минуту) содержимое фундального отдела продвигается в дистальную часть желудка для перемешивания, измельчения и эвакуации пищи. Пищевые фрагменты эвакуируются из желудка, когда размер их в диаметре достигает 1мм или менее. В обеспечении нормальной эвакуаторной функции желудка важное значение имеет антродуоденальная координация – синхронизация перистальтики антрального отдела желудка с открытием пилорического сфинктера.

К нарушениям гастродуоденальной моторики, выявляемым у пациентов с функциональной диспепсией, относятся: гастропарез (ослабление моторно-эвакуаторной функции желудка); нарушение антродуоденальной координации; ослабление моторики антрального отдела; нарушение распределения пищи внутри желудка (расстройства релаксации желудка, нарушенная аккомодация пищи в дне желудка); нарушения циклической активности желудка в межпищеварительном периоде; желудочные дисритмии (тахигастрия, брадигастрия, антральная фибрилляция); дуоденогастральный рефлюкс [374].

В последние годы активно изучается роль НР-инфекции при функциональной диспепсии. Около 50% пациентов с функциональной диспепсией оказываются НР-позитивными. Известно, что инфицирование НР приводит к развитию хронического гастрита типа В, сопровождающегося у некоторых пациентов нарушением функции водителя ритма желудка, недостаточной функциональной релаксацией, расширением антрального отдела желудка с ослаблением его постпрандиальной моторики. В конечном итоге это ведёт к нарушению моторно-эвакуаторной функции желудка с развитием

гастропареза. С учётом данных обстоятельств антихеликобактерная терапия может приводить к нормализации желудочной моторики. Однако полное устранение диспепсических жалоб отмечается только у 20-25% пациентов с функциональной диспепсией [374, 633], что связано, по нашему мнению, с неполноценной эрадикацией.

Таким образом, влияние НР-инфекции на формирование патологии всего желудочно-кишечного тракта доказано достаточно убедительно. Поэтому логичным является тот факт, что с формированием глубоких патологических изменений в функции ЖКТ появляются патологические изменения со стороны других органов и систем организма.

## **ГЛАВА 6 ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЖКТ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*, НА ДРУГИЕ ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА.**

### **6. 1. *Helicobacter pylori* и заболевания сердечно-сосудистой системы**

В последнее время исследователей всё больше привлекает проблема мульти- и коморбидности [158, 206]. Тогда как нарастание множественности заболеваний с возрастом отражает прежде всего инволюционные процессы, то понятие коморбидности – детерминированную возможность их сочетания, причём последнее изучено значительно меньше. Наряду с такими общеизвестными сочетаниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и ИБС, АГ и ожирение, желчно-каменная болезнь и диафрагмальная грыжа, язвенная болезнь (ЯБ) и эрозивный гастрит, эрозии гастродуоденальной слизистой оболочки и хронические неспецифические бронхолегочные заболевания всё чаще появляются указания на кажущиеся более редкими комбинации, например, ИБС и ЯБ, ЯБ и заболевания женской половой сферы, хронического гастродуоденита и дислипидемией, митрального стеноза и ревматоидного артрита, шизофренического процесса и церебральной сосудистой патологии,

тревожных и соматоформных расстройств, наконец, язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны (ЯЭПГДЗ) и АГ. Последнее сочетание в силу различий вегетативной регуляции долго считалось случайным и достаточно редким [30, 38, 329].

В настоящее время возникло понимание того, что проблема сочетанности болезней имеет трудно переоценимое значение, являясь одной из самых сложных, с которой сталкиваются врачи. При этом нозологическая синтропия остаётся очень важной для научной и практической медицины. Это особенно актуально по отношению к широко встречающимся и социально значимым заболеваниям, таким как АГ и ЯЭПГДЗ [198, 329, 395].

АГ является самым распространённым хроническим неинфекционным заболеванием взрослого населения и самой частой патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) [325], нередко сочетаясь с такими патологическими состояниями, как атеросклероз, СД, ожирение, болезни почек, дислипидемия. В свою очередь ЯЭПГДЗ в целом и ЯБ в частности также считаются одними из наиболее часто встречающихся болезней, не имеющими тенденции к снижению и самыми распространёнными среди заболеваний органов пищеварения [642]. Современные методы оценки позволяют считать, что примерно 10% населения страдают клинически проявляющейся язвой в разные периоды жизни, хотя в отдельных группах этот показатель может быть значительно более высоким. Наиболее часто в литературе приводят данные о сочетании ЯЭПГДЗ с другими заболеваниями органов пищеварения, такими как хронический панкреатит, холецистит, гепатит и цирроз печени, что отражает специфический вариант развития полиморбидной причинно-следственной трансформации [329].

Исходя из выше изложенного, АГ и ЯЭПГДЗ остаются основными нозологическими формами современной кардиологии и гастроэнтерологии. Уже в силу своей распространённости эти заболевания должны были бы довольно часто встречаться вместе, имея к тому же определённую общность



механизмов формирования, на которые не принято обращать внимание. Более того, в литературе по этому вопросу имеются диаметрально противоположные суждения [329]. Анализируя архивные данные по 2378 больным ЯБ, А.Л.Гребенев и соавт. [119] обнаружили, что только у 3,4% из них имела место АГ. Напротив, Ю.В. Смирнов и соавт. [327] при проведении эпидемиологического исследования на промышленном предприятии получили результаты, свидетельствующие, что более 50% больных ЯБ имеют повышенное артериальное давление (АД), а В.Н. Медведев и соавт. [240] обнаружили, что ЯБ желудка (ЯБЖ) сочетается с гипертонической болезнью (ГБ) и ИБС в 70% случаев. Среди этих крайних вариантов частоты сочетанного течения ЯБ и АГ имеются и более умеренные, такие как 12,9% случаев [198, 329], 25% [4, 329], а по отношению к ЯБ ДПК – 10% [240, 329].

Общими для АГ и ЯЭПГДЗ является не только их огромная распространённость, но и большое медико-социальное значение, возможность развития у мужчин и женщин различных возрастных групп, сопутствие опасных для жизни сосудистых осложнений [110], недостаточная эффективность терапии и необходимость длительного, если не пожизненного, лечения. Как не существует никакого курсового лечения АГ, кроме постоянной терапии [61, 329], так и при ЯЭПГДЗ разработаны схемы многолетнего поддерживающего лечения противоязвенными лекарственными препаратами [329, 384].

К развитию и АГ, и ЯЭПГДЗ приводит, по мнению ряда авторов, чаще всего не одна причина, а их сумма, или, иначе, комплекс факторов риска (ФакР), что свидетельствует о полиэтиологичности (многофакторности) указанных патологий. А.Л. Гребенев и соавт. [119] установили следующие возможные этиологические факторы сочетания ЯБ и ГБ: наследственная отягощённость, нервно-психическое и физическое перенапряжение, вредные привычки, тяжёлая черепно-мозговая травма, ожирение [705]. Ю.В. Смирнов и

соавт [327] среди ФакР ЯБ, связанных с АГ, выделяют приём антигипертензивных препаратов, несбалансированное питание и нарушение клеточных мембран.

В патогенезе АГ просматриваются механизмы, которые могут иметь связь с развитием ЯЭПГДЗ. Это системные сосудистые нарушения на уровне артериол, нейроэндокринные сдвиги, изменения системы гомеостаза, а также снижение гипотензивной функции непарных органов брюшной полости, в том числе желудка и кишечника. ЯЭПГДЗ, как и АГ, присущи гетерогенность патогенетических механизмов, сосудистые и нейроэндокринные нарушения, а гиперкинетические особенности кровообращения, установленные у части больных ЯБ, могут способствовать формированию АГ [198, 329]. **Не только ЯЭПГДЗ, но и сердечно - сосудистая патология (атеросклероз) ассоциируется с инфекционным агентом [86, 329], а эрозии гастродуоденальной СО являются морфологическим эквивалентом глубоких расстройств гомеостаза, свойственным кардиальной патологии [129, 329].**

Ещё одним подтверждением общности патогенетических механизмов при АГ и ЯЭПГДЗ являются эпидемиологические исследования, проведенные Г.А.Папикяном и соавт [280], согласно которым в ряд важных в диагностическом плане показателей, характеризующих ЯБ ДПК (по результатам компьютерной оценки признаков), вошли длительность наличия АГ (по истории жизни), гипертрофия желудочков (по данным ЭКГ), уменьшение процентного содержания натрия и кальция в сыворотке крови. Последнее является пусковым фактором патологического повышения уровня норадреналина у чувствительных людей. **Другое эпидемиологическое исследование [329, 487] продемонстрировало наличие ассоциации между сердечно-сосудистыми заболеваниями и хеликобактерной инфекцией, ведущая роль которой в патогенезе ЯЭПГДЗ является доказанной.**

Представляют интерес наблюдения, согласно которым полные эрозии желудка могут являться ранним доклиническим маркером развития ГБ и ИБС [130, 329], обострение ЯБ приводит к ухудшению кардиогемодинамических и реологических показателей [112, 329], и иммунологическая реактивность организма зависит от состояния липидтранспортной системы, что может влиять на течение и прогноз как ЯБ, так и ГБ [329, 396].

Иммунологические нарушения играют существенную роль в патогенезе ЯЭПГДЗ [93, 329] и АГ [328, 329]. К одной из причин снижения эффективности иммунной системы можно отнести стрессовый фактор [209, 329], имеющий место при обеих патологиях. Исследования, проведенные по оценке иммунного статуса больных с невротическими расстройствами, свидетельствуют, что как острая реакция на стресс, так и расстройства адаптации с преобладанием кратковременных депрессивных эпизодов характеризуются определёнными иммунологическими нарушениями, а при значительной силе внешнего раздражителя или большом числе одновременно действующих агентов может возникнуть перенапряжение иммунной системы или угнетение функции иммунитета [329].

Необходимо подчеркнуть, что АГ [329] и ЯЭПГДЗ [329, 383] остаются наиболее яркими представителями группы психосоматических заболеваний. В этом ряду ЯБЖ и ЯБ ДПК рассматриваются в качестве моделей психосоматического заболевания, между которыми имеются определённые психологические различия [93, 329]. Важная роль в формировании и течении хронического (эрозивного) гастродуоденита также отводится психическим нарушениям [106, 329]. Многие исследователи отмечают взаимосвязь между психологическим статусом больного и прогрессированием как АГ, так и ЯЭПГДЗ. Кроме того, психические расстройства рассматриваются в качестве критерия прогноза развития этих заболеваний. Так, на возможность прогнозирования течения ЯЭПГДЗ на основе имеющихся у больных

психических нарушений и личностных особенностей указывают А.И.Пальцев и Е.А.Кузнецова [278], а на возможность прогнозирования течения АГ – В.А.Алмазов и Е.В. Шляхто [329].

По мнению ряда авторов, тенденция развития невротоподобных расстройств при ЯБ в целом сохраняет ту же направленность, что и при ГБ, хотя при этом выявляются определённые особенности. Это подтверждается исследованиями, согласно которым в структуре психических расстройств у больных АГ и ЯЭПГДЗ наиболее часто выделяют тревожные и тревожно-депрессивные нарушения. Однако данные, касающиеся психосоматических соотношений при АГ и ЯЭПГДЗ как отдельных заболеваний, не могут быть использованы путём какого-либо суммирования для характеристики сочетанной патологии [110, 329]. Тем более что исследования, проведенные Н.А.Анпаловой и И.П.Лапиным [60], показали, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при всех видах депрессии преобладал тревожно-депрессивный синдром, а у больных с желудочно-кишечными заболеваниями наиболее часто отмечались соматогенные депрессии с астенодепрессивным синдромом. Эти особенности психических изменений являются важными, поскольку определяют специфику течения, лечения и прогноза соматического заболевания, тем более что депрессия неблагоприятно влияет на коморбидную соматическую патологию за счёт ослабления неспецифической резистентности организма, вовлечения вегетативной и эндокринной систем.

Несмотря на изложенное, не все исследователи являются сторонниками психосоматической концепции патогенеза АГ. По мнению одних авторов, психическому фактору принадлежит лишь второстепенное место в её развитии, а другие указывают на отсутствие резких различий психологического профиля больных АГ и здоровых. Однако нельзя с уверенностью утверждать (хотя и вероятно), что чисто психосоматическая форма эссенциальной гипертонии (ЭГ) может развиваться в отсутствие особой к ней предрасположенности. По-

видимому, разные точки зрения возникают в связи с тем, что ЭГ как гетерогенное заболевание включает ряд подгрупп с различной удельной долей психосоматического фактора [329]. Подтверждением этому могут служить данные В.А.Винокура [102], согласно которым высокий уровень тревоги, невротизации, ригидность, неадекватность стилей психологической защиты и высокая алекситимия наблюдаются у больных АГ с гипокинетическим типом кровообращения. Вследствие гетерогенности АГ и ЯЭПГДЗ значимость психического фактора является различной в отдельных группах таких больных, а тем более при сочетанном течении данных заболеваний. При этом изменения психики могут выступать в качестве причины или следствия соматической патологии, которые в свою очередь сами влияют на соматическое заболевание, ухудшая его течение и формируя так называемый порочный круг. Поэтому игнорирование роли психического фактора в развитии АГ и ЯЭПГДЗ нельзя считать оправданными, тем более что одной из причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России являются психосоциальный стресс, который может оказывать на здоровье нации более сильное воздействие, чем хорошо известные ФакР [268, 329].

Таким образом, роль психических расстройств при АГ, ЯЭПГДЗ и особенно при их сочетании требует дальнейшего уточнения, без чего не будет достигнута возможность адекватного лечения и полноценной реабилитации таких больных. **Стоит только подчеркнуть, что снижение иммунитета у этой группы больных под воздействием психических расстройств создаёт более благоприятный фон для развития хеликобактерной инфекции.**

При изучении АГ и ЯЭПГДЗ важное значение имеют выявление и учёт наиболее неблагоприятных факторов развития этих заболеваний, предикторов их осложнённого течения. К таким ФакР, общим для обеих патологий, относится гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) сердца. Последняя рассматривается как главный фактор развития сердечно-сосудистых

осложнений, в том числе ФакР кардиальной смерти независимо от наличия ИБС [329]. Взаимосвязь ГМЛЖ с осложнённым течением ЯЭПГДЗ является менее известной. Вместе с тем исследования В.Б. Гриневича и соавт. [128] показали, что вероятность такого грозного осложнения ЯБ, как перфорация язвы желудка, возрастает при наличии у больного ГМЛЖ.

Нельзя не отметить тесную взаимосвязь АГ, ЯЭПГДЗ и метаболического синдрома. Так, Л.Л. Абрамян [4] в результате обследования гастроэнтерологических больных, большинство среди которых составили пациенты с ЯБ и гастродуоденитом, выявил признаки метаболического синдрома в 91% случаев, включая проявления тканевой инсулинорезистентности в 12-30% случаев. В.П. Ласый и соавт. [208] обнаружили ранние признаки метаболического синдрома у 40-67% аналогичных больных, а В.Б. Гриневич и соавт. [128] – у большинства пациентов старше 30 лет. Весьма важным является то, что у данной категории больных имеет место общая генетическая база с такими морфофункциональными изменениями в СО желудка, как толстокишечная метаплазия, дисплазия эпителия и высокий риск развития рака желудка [130, 329, 423]. Вместе с тем в настоящее время кардиологи всего мира говорят об «эпидемии» метаболического варианта АГ, который называют также «смертельным квартетом» или «синдромом современного образа жизни» [249, 329] и рассматривают как пример комбинации ФакР, резко увеличивающей суммарный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [145, 329]. Можно предположить, что при сочетании АГ и ЯЭПГДЗ повышается риск развития не только кардиоваскулярного метаболического синдрома, но и онкологической патологии желудка. Это согласуется с тезисом В.Б. Гриневича и соавт. [130], согласно которому одним из перспективных направлений исследования является анализ общих патогенетических механизмов развития метаболического синдрома, АГ и карцерогенеза у больных с кислотозависимыми заболеваниями органов пищеварения.

В последние годы активно обсуждается вопрос о нарушениях окислительного метаболизма в тканях при многих заболеваниях сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, а также при их сочетании. Данные литературы указывают на связь различных факторов патогенеза ЯЭПГДЗ [383] и АГ [329] с единым механизмом повреждения клеток – активацией процесса перекисного окисления липидов на фоне антиоксидантной недостаточности, в результате чего наступают структурные изменения клеточных мембран, вплоть до их разрыва. Закономерности указанных процессов позволяют рассматривать окислительное повреждение тканей (окислительный стресс) в качестве одного из факторов патогенеза коморбидного течения АГ и ЯЭПГДЗ. Исходя из изложенного, можно заключить, что при АГ и ЯЭПГДЗ выявляются общие и/или близкие этиологические и патогенетические факторы, которые в большинстве случаев являются не случайными, а закономерными и отражают сцепления отдельных звеньев патогенеза и синтропию сочетания АГ и ЯЭПГДЗ, а не простое накопление болезней, взаимно отягощающих друг друга [329]. **С нашей точки зрения, объединяющим этиологическим фактором этих заболеваний может явиться НР-инфекция, которая, исходя из её морфобиохимических свойств и учитывая зону обитания её активных форм (гастроудоденальная зона), где продуцируется большое количество гастроинтестинальных гормонов, тесно связанных с APUD-системой и эндокринной системой, является фактором, вызывающим гормональную “бурю” в организме, а длительность пребывания его на СО (иногда в течении всей человеческой жизни) в дальнейшем способствует формированию патологических кругов, которые проявляются в виде заболеваний различных органов и систем.**

Наиболее важной стороной проблемы коморбидности АГ и ЯЭПГДЗ является рациональная терапия, которая предусматривает выбор нужных медикаментов с учётом их возможного как положительного, так и отрицательного влияния на сочетанные патологические процессы. В настоящее

время назрела необходимость не только совершенствовать лечение АГ и ЯЭПГДЗ в отдельности, но и создавать оптимальные схемы в случаях их сочетания с применением препаратов, максимально действующих на этиологический фактор – НР-инфекцию, при этом оставаясь безопасным для больных. **Этим критериям особенно полно соответствует Де-Нол, так как, обладая противомикробным (антихеликобактерным) действием, он не обладает иными системными и местными эффектами.**

Острые и хронические гастродуоденальные язвы (ГДЯ) нередко сочетаются с нестабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС). В ряде случаев осложняясь массивными кровотечениями и перфорацией, они могут существенно ухудшать течение и прогноз данного заболевания.

Несмотря на высокую распространённость и часто тяжёлое течение, многие аспекты клиники и патогенеза ГДЯ, формирующихся при остром коронарном синдроме (ОКС), изучены недостаточно. Так, в большинстве работ, касающихся клинических проявлений язвенного процесса, отмечается их стёртость и непродолжительность; указывается на частое бессимптомное течение поражений желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне коронарной патологии и связывают появление первых симптомов с развитием осложнений, таких как кровотечение, перфорация и острая атония желудка [376]. По мнению ряда авторов, неотчётливость клинических проявлений ГДЯ в большей степени определяется влиянием тяжёлой коронарной патологии и пожилым возрастом пациентов, нежели характером язвенного процесса. Вместе с тем отмечается, что клиническая картина рецидива ЯБ при ИБС является более отчётливой по сравнению с острыми язвами. Различия в первую очередь касаются интенсивности и продолжительности болей, а также их зависимости от приёма пищи и локализации язв [376, 507]. Патогенез ГДЯ у больных ОКС сложный. Их формирование связывают с нарушением микроциркуляции в тканях гастродуоденальной зоны, повышением кислотно-пептической



активности желудочного сока, влиянием НР-инфекции и рядом других факторов [68, 217, 376, 628, 740]. Тем не менее, по мнению ряда авторов, характер изменений микроциркуляции, функций желудка, а также значение НР в возникновении язвенного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке при ИБС требуют дальнейшего уточнения [376]. В то же время ряд исследователей отмечают, что язвенный процесс в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки существенно влияет на сердечно-сосудистую систему, в частности на параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики. Было выяснено, что патогенетическое влияние НР-инфекции на центральную и внутрисердечную гемодинамику отчётливо проявляется у больных пожилого возраста, т.е. при развитии атеросклеротического процесса. Следовательно, НР усугубляет течение атеросклеротического процесса, в первую очередь коронарного атеросклероза. Было доказано, что показатели внутрисердечной динамики и сократительной способности миокарда у больных ЯБ ДПК пожилого возраста, ассоциированной с НР-инфекцией, снижаются в наибольшей степени. Тяжелое течение ИБС, более выраженное снижение фракции изгнания и скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда, а также увеличение зоны уменьшения систолического утолщения миокарда у этих больных указывают на то, что хеликобактерная инфекция и старение потенцируют друг друга, о чём свидетельствует также ряд работ, в которых показано значительное увеличение количества антител, имеющих отношение к атеросклеротическому процессу, у больных с НР [211]. Полагают, что НР участвует в генезе ИБС и атеросклероза сосудов опосредовано, в связи с повышением в крови интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа в ответ на персистенцию НР в слизистой оболочке желудка. По данным некоторых авторов, у больных ИБС *Sag+* штаммы микроорганизма встречаются значительно чаще (43%), чем у здоровых людей (17%) [164, 733]. Ряд исследователей считают установленной эпидемиологическую связь НР-инфекции с этими заболеваниями, другие же исследователи отрицают

существование такой связи, объясняя это следствием недостаточного объёма материала, а также эффектом когорты (чем старше обследуемые, тем чаще у них встречается НР, но у людей старшего возраста также чаще встречается и ИБС) [488]. Подобная взаимосвязь, по мнению ряда авторов, выглядит пока сомнительной и в отношении *Chlamydia pneumoniae* и цитомегаловируса (ЦМВ) [489], хотя есть данные, что сочетанную инфекцию *S. pneumoniae*, НР и ЦМВ находили в атеросклеротических бляшках коронарных артерий и аорты больных, которые умерли от острого инфаркта миокарда [308].

## **6. 2. Helicobacter pylori и система микроциркуляции**

В патогенезе нарушения целостности слизистой оболочки (СО) как желудка, так и ДПК при ЯБ немаловажная роль отводится нарушениям локального кровотока [340]. СО желудка и двенадцатиперстной кишки высокочувствительна к недостатку кислорода. Гипоксемия у животных в течение 1 – 3 ч сопровождается развитием структурных и некробиотических изменений СО. Хроническая экзогенная гипоксемия у жителей высокогорья нередко приводит к возникновению хронического гастрита (ХГ), особенностями которого являются гиперемия и отёк СО, расширение просвечивающих сосудов, кровоизлияния; в гастробиоптатах обнаруживается обильная лимфогистиоцитарная инфильтрация собственного слоя СО желудка с переходом на зону желез. Широко распространены эрозивно-язвенные поражения СО гастродуоденальной зоны при хронических неспецифических заболеваниях лёгких. Характерными клиническими чертами этих поражений являются их большие размеры, множественность и склонность к кровотечениям. Довольно часто ХГ и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки возникают при застойной сердечной недостаточности и инфаркте миокарда [292].

Снижение магистрального кровотока у экспериментальных животных на 50% сопровождается уменьшением в СО желудка уровня цАМФ,

креатинфосфата, АТФ, фосфолипидов. Вслед за этим формируются обширные кровоизлияния и глубокие язвы. Описание изменения весьма сходны с изменениями СО гастродуоденальной зоны при экстра- и интраваскулярном стенозе чревного ствола. Атеросклеротическое поражение регионарных сосудов квалифицируется как «ишемическая болезнь органов пищеварения», а возникающие гастрит и дуоденит рассматриваются в программе гипоксического предъязвенного состояния. Вероятно, также к разряду сосудисто-гипоксических следует отнести гастродуоденальные язвы у пожилых лиц при гипертонической болезни и сахарном диабете. Развитие ангиопатий подслизистого слоя, снижение скорости кровотока, сужение просвета сосудов, увеличение извилистости магистральных артерий и образование малососудистых зон в СО гастродуоденальной зоны существенно снижают доставку кислорода и способствуют нарушению биоэнергетики, ведущими к уменьшению резистентности СО по отношению к агрессивным факторам [292].

В большинстве случаев ЯБ и ХГ транспортные системы кислорода интактны. Гипоксия СО формируется преимущественно за счёт локальных процессов – поражения микроциркуляторного русла и нарушений его регуляции под влиянием многочисленных нейроэндокринных факторов и так называемых местных регуляторов кровообращения. Важная роль деструкции микроциркуляторного русла в возникновении ишемии и развития патологии гастродуоденальной зоны показана в многочисленных экспериментальных исследованиях. Развитие хронической ацетатной язвы желудка у крыс связывается не только с непосредственным поражением мышечного и подслизистого слоёв, но и с нарушением микроциркуляции за счёт стаза, ангиоспазма и тромбоза микрососудов. При так называемых стрессовых язвах в основе гипоксических поражений СО, по мнению ряда авторов, лежит спазм артериол, влекущий за собой стаз и кровоизлияния в подслизистом и слизистом слоях. Возникающие ишемические некрозы и образующиеся на их месте линейные язвы нередко называют «линейными инфарктами слизистой».

Механизмы их образования обусловлены сосудисто-метаболическими нарушениями, для которых характерны сужения артериол, уменьшение ёмкости функционирующего сосудистого русла, усиленная внутрисосудистая агрегация эритроцитов, повышение проницаемости капилляров, замедление скорости кровотока и доставки кислорода к субстратам окисления. Показательно, что снижение кровотока в местах повреждений при стрессовых воздействиях предшествует развитию эрозий [292].

Выраженные изменения микроциркуляции в СО гастродуоденальной зоны установлены у больных ЯБ и ХГ. В период обострения ЯБ в области язвенного дефекта мало микрососудов, в последних нередко выявляется стаз эритроцитов, уменьшение количества функционирующих капилляров, артериовенулярные анастомозы, периваскулярный отёк и склероз стромы. У больных ХГ в СО желудка постоянно присутствуют отёк, кровоизлияния, расширение и полнокровие капилляров, микротромбирование. При поверхностном ХГ эти изменения располагаются преимущественно в межъямочной строме, при атрофии - во всех отделах СО. К повреждениям микроциркуляторного русла присоединяются нарушения реологических свойств крови. Повышается её вязкость, усиливается агрегация тромбоцитов, снижается деформируемость эритроцитов. Возникающие морфофункциональные изменения в системе микроциркуляции неизбежно приводят к локальным нарушениям гемодинамики СО гастродуоденальной зоны [292].

При эндоскопической лазерной доплер-флуометрии выявлено локальное уменьшение кровотока в регионе язв малой кривизны желудка, тогда как в остальных отделах он оставался таким же, как в контрольной группе. Полное восстановление кровотока в этой области наблюдалось лишь через 4 мес от начала лечения. Наибольшее снижение кровотока наблюдается в краевых зонах язвенного дефекта. В процессе заживления наблюдалась тенденция к

восстановлению кровотока. При сроках заживления язвы не более 3 мес кровоток усиливался на 33%, а при длительно не заживающих язвах – всего на 2%. При исследованиях локального кровотока по клиренсу газообразного водорода выявлено его снижение у пожилых лиц и при атрофических изменениях СО желудка. Высокий уровень кровотока наблюдался в кислотообразующих зонах желудка, особенно у больных ЯБ ДПК с гиперхлоргидрией. Возникающие изменения микроциркуляции, микрореологии и проницаемости капилляров, по мнению G.Lundgren, приводят к возрастающему выходу жидкости в интерстициальное пространство с развитием отёка и увеличением расстояния между микрососудами и эпителиальными клетками. Возрастание диффузионного пространства ведёт к снижению парциального давления кислорода ( $pO_2$ ), ишемии, падению резистентности СО и формированию язвенного дефекта [292].

Наличие ишемических нарушений СО гастродуоденальной зоны подтверждается прямыми исследованиями  $pO_2$  в СО при ЯБ и ХГ. Наиболее выраженное снижение  $pO_2$  наблюдается в регионе язв малой кривизны, антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Кислородная недостаточность после заживления язвенного дефекта сохраняется в околорубцовой зоне язв малой кривизны желудка. При параллельном изучении у больных ЯБ желудка трансмукозной разницы потенциалов, уровня  $pO_2$  и активности антиоксидантных ферментов наиболее низкие значения  $pO_2$  наблюдались у больных с положительными значениями трансмукозного потенциала, т.е. с менее прочным защитным барьером СО желудка. По-видимому, повышенная обратная диффузия ионов водорода способствует созданию ацидоза и тем самым усугубляет гипоксические расстройства. Длительное существование местной кислородной задолженности приводит к нарушениям тканевого дыхания и биоэнергетики СО. В период обострения ЯБ в гомогенатах биоптатов СО наблюдается снижение скорости поглощения кислорода, уменьшение коэффициента АТФ/АДФ, падение

концентрации восстановленных никотинамидадениннуклеотидов и окисленных форм флавопротеидов, креатинфосфата. С нашей точки зрения, формирование гипоксии СО создаёт лучшие условия для развития НР-инфекции, учитывая тот факт, что НР – микроаэрофил [281].

Изменение микроциркуляции СО желудка может существенно сказаться на функции париетальной клетки. Доказано, что париетальная клетка является одной из наиболее высокоэнергетических в организме, а процесс секреции соляной кислоты строго аэробный. Поэтому активация секреции сопровождается значительным повышением потребления кислорода СО желудка, при этом наблюдаются существенные морфологические изменения париетальных клеток: значительное увеличение размеров внутриклеточных канальцев и длины микроворсинок, что обеспечивает увеличение поверхности мембраны, через которую выделяется соляная кислота. Энергозатраты на эти метаболические потребности обеспечивает кровоток, объём которого суммарно в слизисто-подслизистом слое составляет около 80% от общего в желудке. При употреблении пищи или введении стимуляторов секреции желудочного сока кровоток в органе увеличивается в 8 – 10 раз в сравнении со временем относительного функционального покоя в межпищеварительный период. Наибольшая плотность париетальных клеток определяется в фундальных железах малой кривизны желудка. Однако анатомически именно здесь отсутствует подслизистое сплетение, которое образуется из боковых веток желудочных артерий и особенно хорошо выражено на передней и задней стенках желудка. Кроме того, на малой кривизне кровеносные сосуды имеют большую длину и слабо развитую сетку анастомозов. Указанные особенности изначально обуславливают более слабое кровоснабжение этой зоны, чем в других отделах желудка, и возможность несоответствия потребности в кислороде и его доставки [394].

Как было сказано выше, слизистая оболочка желудка и ДПК имеет уникальную капиллярную сеть. Приспособленная к функциям данных органов она не только играет защитную роль, но и может стать причиной кровотечений, угрожающих жизни больного [340]. Известно, что кровотечения часто возникают внезапно, манифестируя заболевание, и повторяются после их остановки [76]. Исследования последних лет показали, что уничтожение НР-инфекции значительно снижает частоту кровотечений [76, 596, 831]. Однако в большинстве случаев повторные язвенные кровотечения рецидивируют в течение первых трёх-четырёх дней после их остановки, когда ещё бактерии НР не уничтожены [76, 463].

### **6. 3. Психоэмоциональный статус больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.**

ЯБ, как хроническое заболевание, часто протекает с изменениями нервно-психической сферы. Возникающие при этом эмоционально-аффективные расстройства (возбудимость, мнительность, тревога, депрессия) могут способствовать хронизации болей и нарушениям сна [89, 103]. Распространённость депрессивных нарушений, по данным различных исследований, составляет 40-80% среди всех больных. При этом преобладают атипичные, стёртые, замаскированные формы эмоциональных расстройств [397].

Одним из часто встречающихся нарушений эмоциональной сферы у больных с гастроэнтерологической патологией являются непсихотические психические расстройства, проявляющиеся различными вариантами неврозоподобной симптоматики. Общая их черта – наличие тревоги. Клинически тревога проявляется неосознанным, беспредметным чувством внутреннего напряжения, беспокойством, ожиданием опасности, несчастья, ощущениями беспомощности, неуверенности в себе, бессилия перед внешними факторами, преувеличением их угрожающего характера. Психомоторный компонент её может быть представлен мимическими явлениями,

заторможенностью, оцепенением. Тревога может сопровождаться и выраженным вегетативным компонентом: учащённым дыханием, бессоницей, сухостью во рту, потливостью, диареей, колебаниями АД, тахикардией, потерей или повышением аппетита, снижением либидо и потенции, гипервентиляцией и др. [273].

Учитывая, что организм – это целостная система функциональная система, хроническое течение заболеваний пищеварительного канала, в конечном итоге, приводит к изменениям гомеостаза организма. В то же время тесные нейросоматические и соматоневрологические взаимосвязи, в свою очередь, определяют особенности и характер течения заболевания, а астеноневротический симптомокомплекс, наблюдающийся при сочетанной патологии органов пищеварения, тесно связан с дисфункцией регуляторных механизмов, в частности вегетативной нервной системы [178, 226].

Вегетативная нервная система (ВНС) занимает важное место в регуляции функции ЖКТ, являясь одним из звеньев, обеспечивающих связь между висцеральными органами и ЦНС. Надсегментарные отделы ВНС ответственны не только за вегетативную регуляцию функций внутренних органов, но и за психоэмоциональное состояние (настроение, двигательную активность, эмоции человека). Именно поэтому различные нарушения деятельности ВНС, в том числе её надсегментарных отделов, приводят, с одной стороны, к эмоциональным нарушениям, с другой – оказывают неблагоприятное влияние на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, принимают участие в формировании висцеральной гиперчувствительности [178, 402, 456]. Висцеральная гиперчувствительность и моторно-эвакуаторные нарушения, по мнению ряда авторов, являются основными звеньями патогенеза функциональных заболеваний ЖКТ, распространённость которых в популяции велика [178, 451, 577].



Вегетативные нарушения, начиная с пубертатного возраста, выявляются у 75-82% больных ЯБ, психологические отклонения – также у большинства больных [84, 667]. По-видимому, степень выраженности психовегетативных отклонений не только участвует в оформлении клинических проявлений заболевания, но и существенно влияет на дальнейшее течение ЯБ, а также на отношение больного к лечению, точность и длительность выполнения рекомендаций врача и, таким образом, может иметь определяющее значение в продолжительности достигнутой ремиссии [103].

Общепризнано, что конечным звеном ульцерогенеза является несоответствие факторов защиты и факторов агрессии слизистой оболочки желудка, где в обоих вариантах ведущим является участие нейрогуморальных факторов и вегетативной нервной системы, определяющих, как известно, эмоциональное состояние человека. Это дало основание D. Morgan (1973) назвать желудочно-кишечный тракт «звучащим органом эмоций». В этом аспекте необходимо учитывать опосредующее воздействие событий и заболеваний, включая и ЯБ [37, 85, 666].

У детей к соматогенным расстройствам при заболеваниях пищеварительного тракта относятся астенические состояния (повышенная утомляемость, слабость, головная боль), причём отмечается зависимость этих жалоб от периода болезни [5].

В начальных периодах заболевания пищеварительного тракта степень выраженности психоневрологических расстройств находится в прямой зависимости от течения соматической патологии. Однако по мере развития соматического процесса нервно-психические нарушения развиваются уже самостоятельно, проявляясь даже в период ремиссии заболевания пищеварительной системы; в ряде случаев сопутствующие психоневрологические нарушения приобретают доминирующий характер [5].

При хронических заболеваниях органов пищеварения у детей также наблюдаются невротоподобные расстройства, которые формируются через 1 –2 года после возникновения соматического заболевания; к ним относятся анорексия, энурез, тики, расстройства сна. При этом обострение соматического процесса неизменно приводит к ухудшению психического состояния, в период ремиссии соматического заболевания редуцируется невротоподобная симптоматика [5].

Помимо астенических и невротоподобных расстройств, при патологии органов пищеварения у детей наблюдаются и невротические нарушения, которые проявляются в форме невротических реакций, затяжных невротических состояний (энурез, энкопрез, заикание, расстройства сна), невротического формирования личности. Среди психоневрологических нарушений при заболеваниях пищеварительной системы в детском возрасте реже встречаются неврозы (невроз навязчивости, ипохондрический, фобический, истерический). У детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения выделен специфический симптомокомплекс психических нарушений, «синдром невротического фантома» соматической болезни, который представляет собой появление «условно желательных» субъективных признаков гастроэнтерологического заболевания при отсутствии объективных данных. Подобная «воля к болезни» реализуется при усугублении психотравмирующей ситуации, например, при известии о предстоящей выписке из стационара на фоне неразрешённой конфликтной ситуации в семье, школе [5].

В зарубежной литературе аналогом термина «функциональные нарушения органов пищеварения у детей» является термин «хроническая рецидивирующая абдоминальная боль у детей». Под этим термином понимают функциональные (неорганические) нарушения ЖКТ, в генезе которых существенную роль играют психогенные, эмоциональные и психологические

факторы . Эти боли в животе являются одной из наиболее частых жалоб детей. Их можно расценивать как реакцию ребёнка на стресс в семье, школе . Частота встречаемости этих нарушений – у 1 из 9 школьников или у 14,4% школьников; среди мальчиков – 9,5%, среди девочек – 12,3%. Возраст начала таких болей – школьный с пиком в 8-10 лет, у девочек дополнительным фактором является пубертат. Локализуется боль обычно в околопупочной области, часто иррадируя вправо, а также в эпигастрий. Длительность и частота боли могут варьировать. По характеру это чаще всего тупая боль или колики, обычно имеются сопутствующие симптомы (тошнота, рвота, снижение аппетита, расстройство стула). В иностранной литературе отмечается, что при функциональных нарушениях пищеварительного тракта у детей часто наблюдаются слабость, утомляемость, эмоциональная лабильность и плохая переносимость стрессовых воздействий. Встречаются также нарушения характера («трудный ребёнок»), признаки внутричерепной гипертензии, капризы и перепады настроения, гипервозбудимость, невропатическая конституция и гиперрефлексия, страхи, энурез, нарушения сна, бессонница, сонливость днём. Очень часто сопутствующим симптомом абдоминальной боли является головная боль [5].

Аналогом терминов, используемых в отечественной литературе («вегетососудистая дистония», «церебрастенический синдром», «астеноневротическое состояние»), в зарубежной литературе служит термин «психогенная головная боль у детей». У школьников абдоминальная боль выявляется в 14,4% случаев, головная боль – в 20,6%; при этом абдоминальная боль достигает максимума у детей 9 лет, а головная – 3 года спустя (в 12 лет). Головная боль является одним из наиболее частых симптомов, которые сопровождают абдоминальную боль, т.е. функциональные расстройства органов пищеварения у детей [5]. Роль НР - инфекции в происхождении психоневрологических нарушений у больных с патологией ЖКТ сейчас активно изучается.

#### 6. 4. *Helicobacter pylori* и иммунная система.

Желудок, печень, кишечник и другие органы играют важную роль в защите организма от чужеродных антигенов, обеспечивая состояние иммунитета и естественной резистентности, которые оказывают большое влияние на возникновение и течение локальных воспалительных процессов. Местный иммунитет гастроинтестинальной системы складывается из неиммунологических и иммунологических механизмов. К неиммунологическим факторам относятся секреция соляной кислоты и пищеварительных ферментов, образование слизи, перистальтика и др., к иммунологическим – синтез иммуноглобулинов, наличие иммунокомпетентных клеток [83]. Пища, как известно, служит не только пластическим и энергетическим материалом для организма человека, но и источником потенциальных антигенов. СО ЖКТ приходится постоянно соприкасаться с большим количеством различных аллергенов, продуктами гидролиза питательных веществ, а также с разнообразной патогенной микрофлорой, поступающей в желудок извне [369]. Тесное взаимодействие неиммунологических и иммунологических механизмов защиты обеспечивает расщепление экзогенных антигенов и их удаление путём образования антител с последующим выведением в виде комплексов антиген-антитело [83].

При пилорическом хеликобактериозе с развитием воспалительной реакции в собственной пластинке увеличивается количество полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов и тканевых базофилов. Одновременно возрастает число межэпителиальных лимфоцитов [220]. Полиморфноядерная инфильтрация СОЖ, являющаяся первичным защитным механизмом организма человека в ответ на инвазию патогенов, вероятно, инициируется одновременно, как бактериальными факторами, так и с помощью индукции клетками эпителия интерлейкина (ИЛ)-8 и других цитокинов, вовлекаемых в воспалительный каскад [276, 477].

Первым этапом адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов является экспрессия ими интегринов CD11b/CD18, которые в свою очередь связываются с межклеточными адгезивными молекулами (МАМ-1), продуцируемыми эндотелиальными клетками. Результат этих лигандно-рецепторных взаимодействий – адгезия нейтрофилов к эндотелию с последующей их экстравазацией. Адгезия нейтрофилов, стимулированная НР, приводит к дегрануляции тучных клеток (ТК), увеличению сосудистой проницаемости и лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации. К настоящему времени идентифицирован фактор, ответственный за эти эффекты. Многие штаммы НР экспрессируют парА-ген, ответственный за продукцию водорастворимого белка массой 150кДа, названного НР-нейтрофилактивирующим протеином (НР-НАП) [276, 514]. Продукция НР-НАП различными штаммами достаточно вариабельна. До настоящего времени не выяснена иммуногенность и возможность проникновения этого белка через желудочный эпителий.

Идентифицированные факторы хематтракции (ФХ), продуцируемые НР: N-формилированные пептиды, белковый фактор 10,5 кДа, хемотаксическая активность аминсодержащей терминальной части субъединицы уреазы 61 кДа, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), гидрофобный фактор с низкой молекулярной массой, не являющийся формилированным пептидом, порины, липополисахариды (ЛПС). Таким образом, НР продуцирует множество факторов, вызывающих адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, нейтрофильно-моноцитарный хемотаксис и активацию воспалительных клеток. В результате активации нейтрофилы и другие клетки генерируют реактивные метаболиты кислорода, высвобождают миелопероксидазу, экспрессируют адгезивные молекулы [276, 593, 709].

Вторым крупным механизмом инициации воспаления являются повреждение эпителия бактериальными продуктами и экспрессия факторов, стимулирующих приток воспалительных клеток.

В результате взаимодействия НР с клеточной линией поверхностного эпителия желудка происходит реорганизация этих клеток, что выражается в увеличении синтеза трифосфата инозитола, деполяризации актина и экспрессии генов, отвечающих за синтез хемокинов, подобных ИЛ-8, который является одним из самых сильных индукторов активности нейтрофилов и их хемотаксиса. Увеличение синтеза трифосфата инозитола клетками эпителия не зависит от эффекта адгезии НР к клеткам СОЖ и инициируется водорастворимым бактериальным фактором [514]. В противоположность этому индукция ИЛ-8 требует тесного взаимодействия между бактериями и эпителиальными клетками. Предполагают, что ИЛ-8 секретируется в СОЖ, как и в других поляризованных эпителиальных монослоях, в базолатеральных отделах. Секретируемый базальными отделами эпителия, ИЛ-8 связывается с гликозаминогликанами тканевого матрикса; результатом этого является создание его биоактивного тканевого градиента, необходимого для клеточного притока [276].

Фосфолипазы  $A_2$  и  $C$ , продуцируемые НР, оказывают повреждающее действие на клеточные мембраны, вызывая разрушение фосфолипидного бислоя мембран клеток эпителия. Они также высвобождают арахидоновую кислоту (АК), которую затем конвентируют в лейкотриены (ЛТ) и другие эйкозаноиды [636]. Эти соединения увеличивают проницаемость мембран и нарушают регенерацию слизи, помимо их провоспалительных эффектов, ЛТ  $B_4$  является потенциальным хемотоксином для нейтрофилов, а ЛТ  $C_4D_4E_4$  – для эозинофилов [276, 616, 830]. При развитии НР-ассоциированного хронического гастрита происходит увеличение образования ЛТ  $C_4$ , который способен усиливать повреждающее действие бактерий на СО гастродуоденальной зоны

[276, 734]. Имеются данные о возможном участии ЛТ В<sub>4</sub> в качестве медиатора воспаления, которое сопутствует или приводит к развитию дуоденальной язвы [684].

АК используется также для синтеза ФАТ. НР синтезирует или вызывает высвобождение из ТК ФАТ, приводящего при участии эндотелина (ЭТ) или ЛТ к нарушению микроциркуляции, дезинтеграции клеток эпителия СО желудка и двенадцатиперстной кишки [734]. ФАТ являются потенциальным хемотаксином для нейтрофилов и эозинофилов [276, 711].

НР-ассоциированные ФХ проникают через собственную пластинку СО, где поглощаются макрофагами и моноцитами. В начальной фазе развития инфекционного повреждения эпителия происходит индукция ИЛ-1 и фактора некроза опухоли (ФНО) альфа из популяции макрофагов, локализованных в собственной пластинке. Активация макрофагов и моноцитов ФХ приводит к экспрессии на их поверхности молекул I I класса основного комплекса гистосовместимости (ОКГ) HLA-DR и рецепторов ИЛ-2 [276, 672]. Активные макрофаги и моноциты, помимо ФНО альфа и ИЛ-1, увеличивают синтез других цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, генерацию супероксидного анион-радикала ( $O_2^-$ ) [276, 673]. Эти цитотоксины являются важнейшими провоспалительными медиаторами, обеспечивая различные эффекты, в том числе и деструкцию клеток СОЖ.

Другим важным компонентом воздействия НР на моноциты служит индукция фенотипических, транскрипционных и функциональных изменений в моноцитах. Таким образом, в дальнейшем активация моноцитов при НР-инфекции происходит двумя путями: посредством выделения хемоаттрактантов и экспрессии генетического ответа [276].

Нейтрофилы, пришедшие в места колонизации НР, также секретируют ФНО альфа, ИЛ-1 и ИЛ-8, усиливая пул цитотоксинов в СО и поддерживая тем самым интенсивность клеточного ответа на бактериальную обсеменённость

[479]. Секретированные эпителием ИЛ-1 и ФНО альфа в свою очередь активируют лейкоциты и стимулируют их внедрение в СОЖ [703].

Таким образом, активированные НР макрофаги, моноциты и нейтрофилы продуцируют ФАТ, ЛТ, протеазы и реактивные метаболиты кислорода.

Экспрессия на поверхности макрофагов и моноцитов молекул I I класса ОКГ HLA-DR является ключевым событием индукции третьего механизма развития воспалительной реакции – Т- и В-клеточного ответа иммунной системы. С момента стимуляции антигенспецифичной защиты НР-инфекция становится хронической. Что касается лимфоцитов собственной пластинки слизистой оболочки желудка, то примерно на 90% они представлены В-лимфоцитами, остальные 10% составляют Т-лимфоциты. Плазматические клетки и лимфоциты образуют контакты между собой и макрофагами, доля которых в собственной пластинке составляет 8-10%. Последней составляющей частью местной иммунной системы желудка являются межэпителиальные лимфоциты. Считают, что они блокируют местную реакцию гиперчувствительности, возникающую при взаимодействии антигена с IgG и Т-эффекторами и сопровождающуюся тканевыми повреждениями [215, 220].

Трёхкратное увеличение содержания лимфоцитов в регенерирующем эпителии при ЯБ позволяет считать участие их в регуляции, возможно, и в обеспечении ускоренного клеточного обновления при хроническом гастрите у больных язвенной болезнью. Также увеличивается число Т-супрессоров, при этом практически неизменным остаётся количество Т-киллеров и Т-хелперов [220, 317]. Количество плазматических клеток увеличивается более чем в 2 раза. Иммуноциты, продуцирующие все три класса Ig (А, М, G ), также возрастают в количественном отношении; особенно многочисленной становится популяция клеток, синтезирующих IgG. С увеличением числа клеток, продуцирующих IgM, связано значительное образование этого Ig и защита эпителия от бактерий. В ходе сероконверсии антитела против НР - IgM



сменяются антителами другого класса – IgA и IgG. Они сохраняются очень долго и остаются стабильными в течение нескольких лет и даже десятилетия [50, 220].

НР имеет достаточный иммуногенный потенциал, индуцирующий значимый иммунный ответ. Достаточно трудно проследить эволюцию иммунного ответа в процессе развития воспаления на стадии острой инфекции, поскольку диагностирование острого НР-гастрита в клинических условиях проводится редко. Остаётся непонятным, как проводится распознавание антигенов НР в отсутствие пейеровых бляшек и М-клеток в СОЖ. Возможно, антигены проникают в СОЖ посредством их пассажа через разрушенные плотные межклеточные соединения. Не исключено, что часть антигенного материала и / или бактерий транзитом поступает в тонкую кишку, где и происходит антигенная презентация в соответствующих клетках [476]. В собственной пластинке СОЖ иммуногистохимически обнаруживаются как уреаза, так и поверхностные белки бактерии [276, 708]. Таким образом, распознавание бактериальных антигенов возможно как вследствие пассивной абсорбции водорастворимых компонентов, так и в результате прямого эндоцитоза клетками СОЖ потерянных антигенных частиц, а также их пассажа через разрушенные межэпителиальные контакты.

НР-инфекция ассоциируется с пролиферацией лимфоидных фолликулов желудка, которые отсутствуют в нормальной СОЖ. Количество фолликулов значительно уменьшается после эрадикации бактерий, тем самым подтверждая факт зависимости развития лимфоидных образований СО (MALT – mucosa-associated lymphoid tissue) от продолжающейся НР-антигенной стимуляции [276]. При ХГ фолликулы являются источником увеличенной популяции плазматических клеток.

Как указывают J. Salan и соавт. [453], иммунные реакции, инициируемые НР-инфекцией, являются важной причиной повреждения СО

гастродуоденальной зоны. Инициация иммунного ответа начинается экспрессией HLA-DR-антигена и высвобождением цитокинов не только моноцитами, макрофагами, но и эпителиальными клетками СО гастродуоденальной зоны.

НР контактируют с иммунными клетками разного типа, вызывая различные иммунные реакции как общего, так и местного порядка. Инфицированность НР СО гастродуоденальной зоны сопровождается выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Во-первых, это реакция Т-лимфоцитов, среди них играют важную роль CD4<sup>+</sup> - Т-клетки, количество которых значительно увеличивается [276]. CD4<sup>+</sup>-Т-клетки экспрессируют ИЛ-2-рецепторы на своей поверхности, а на поверхности эпителиальных клеток экспрессируются антигены НР класса HLA-DR [687]. CD4<sup>+</sup>- Т-клетки распознают эти антигены посредством своих рецепторов, которые также экспрессируются на эпителиальных клетках [276, 600]. Экспрессию молекул I I класса ОКГ на поверхности эпителиоцитов стимулируют цитокины – гамма-интерферон и ФНО альфа [787]. Таким образом, CD4<sup>+</sup>-Т-клетки способны повреждать клетки эпителия СОЖ, инфицированные НР, посредством как прямого цитотоксического эффекта, так и опосредованно через стимулированную цитокинами экспрессию молекул I I класса ОКГ на эпителиоцитах с последующим их разрушением. Активация мононуклеаров CD4<sup>+</sup>- Т-клетками приводит к высвобождению последними цитокинов – ИЛ-8 и ФНО альфа, стимулируя внедрение в СОЖ лейкоцитов и новой порции - моноцитов в места инфильтрации [848]. Высвобождение CD4<sup>+</sup>-Т-клетками таких цитокинов как ИЛ-6, ИЛ-10 и факторов роста опухоли бета, стимулирует вторичный аутоиммунный ответ, проявляющийся В-клеточным ростом, а альфа-интерферон и ФНО альфа – эпителиальной регенерацией / дифференцировкой. Оба эти процесса могут быть связаны с последующим развитием опухолей желудка класса мальтом или карцином. Таким образом, взаимодействие между CD4<sup>+</sup>- Т-клетками, макрофагами / моноцитами и

лейкоцитами также способствует синтезу ЛТ и ФАТ этими эффекторными клетками, увеличивая их пул в СО гастродуоденальной зоны [276].

Т-хелперы в СОЖ представлены двумя клонами – Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub>. При НР-инфекции активируется Th<sub>1</sub>- клон [604], синтезирующий гамма-интерферон, который в свою очередь стимулирует активность В-лимфоцитов, синтезирующих специфические циркулирующие и местно высвобождающиеся в СО антитела различных изотипов. НР индуцирует и активность НК-клеток, неограниченную HLA-DR, а также секрецию гамма-интерферона в периферических лимфоцитах крови [276, 497]. Значимость этого процесса заключается в антигеннезависимой активации фагоцитов в фазе развития инфекционного процесса, а также в продвижении экспансии антигенспецифического Т-клеточного ответа в виде Th<sub>1</sub>- типа [820]. Потенциальным стимулятором активности киллеров (НК-клеток) является ИЛ-12, продуцируемый нейтрофилами и моноцитами в ответ на бактериальную инфекцию [433]. Профиль цитокинов, генерирующихся собственной иммунной системой в ответ на инфекцию, важен для последующей CD4<sup>+</sup>- Т-клеточной дифференцировки. Так, гамма-интерферон и ИЛ-12 (но не ИЛ-4) стимулируют Th<sub>1</sub>-ответ [604]. Т - клеточный ответ СОЖ играет важную роль не только в регуляции гуморальной реакции иммунной системы, но и в модуляции функций эпителия, экспрессии эпителием генов ключевых молекул защиты и презентации бактериальных антигенов. Местная активация Т - клеточного ответа может приводить к цитотоксическим эффектам повреждения СО.

Дестабилизация иммунного гомеостаза проявляется усилением синтеза локальных иммуноглобулинов (Ig) различных классов. Гуморальный иммунный ответ опосредуется преимущественно антителами классов G и A, а по данным некоторых исследователей, и класса E, причём нарастание IgA-продуцирующих клеток сопровождается воспалительной реакцией, а скопление IgG-продуцирующих клеток ассоциируется с процессами атрофии. Учитывая

эту особенность, можно предположить, что в данном случае воспаление и атрофия тесно связаны между собой, имеют одно и то же инфекционно-иммунологическое происхождение и являются фазами ХГ [220]. Специфические антитела обнаруживаются в крови (преимущественно класса G) через месяц после инфицирования, а также в желудочном соке и в слюне (класса A). При исследовании сывороточного Ig G выяснилось, что его уровень коррелирует со степенью обсеменённости НР и активности гастрита [220].

У всех больных хроническим гастритом (ХГ) отмечается специфический IgA-ответ на НР [481]. Более того, желудочные IgA-антитела находят даже у НР-негативных больных с неактивным ХГ как свидетельство перенесенной свежей инфекции [478]. Антигенная специфичность IgA-ответа СО на НР при ХГ и язвенной болезни существенно различаются [482].

Более значимым местным гуморальным ответом является продукция IgG-антител. Последние определяются у 30-40% серопозитивных больных. При ХГ значительно увеличивается плотность IgG-плазматических клеток, особенно субкласса IgG1. IgG - ответ плазматических клеток на бактерию является специфическим, поскольку IgG-антитела секретируются даже в культивируемых биоптатах СО. IgG-сероконверсия наступает между 22-м и 23-м днём после острого периода НР-инфекции [276]. IgG нейтрализует бактерии, токсины, оказывает опсонизирующее действие и фиксирует комплемент [220].

Значение местного IgA- и IgG-ответа в плане иммунопатологии гастрита неясно. При развитии иммунологической реакции в собственной пластинке обнаруживаются плазматические клетки, синтезирующие специфические секреторные антитела, основным из которых является IgA (sIgA). Последний представляет собой IgA-молекулы которого соединены с секреторным компонентом эпителиоцитов. Образовавшийся комплекс располагается на поверхности эпителиального пласта и выполняет защитную функцию, препятствуя адгезии бактерий, а также связывая и активируя бактериальные

антигены, нейтрализуя токсины [220]. В частности, IgA-антитела ингибируют вакуолизацию эпителиальных клеток, вызванную цитотоксином *in vitro* [517]. IgA-антитела блокируют активацию комплемента, вызванную IgG, тем самым уменьшая высвобождение медиаторов, активирующих нейтрофилы. В зависимости от степени обсеменённости поверхности слизистой оболочки частота обнаружения sIgA в эпителии желез желудка колеблется. Так, при высокой степени обсеменённости sIgA выявляется в 59% случаев, при слабой – в 80%, при отсутствии бактерий – в 100% случаев. Предполагают, что дефицит sIgA у больных хроническим гастритом создаётся за счёт подавления его синтеза НР. Секретируемые Ig покрывают микроорганизмы на поверхности слизистой оболочки. НР, окружённые sIgA, обнаруживаются у 100% больных активным гастритом и у 60% - хроническим гастритом; для IgG такая ситуация характерна у 62 и 16% больных соответственно. Колонизация слизистой оболочки сопровождается не только инфильтрацией иммунокомпонентными клетками, но и появлением в крови циркулирующих антител [220, 611].

В раннем периоде существования НР-инфекции развиваются короткоживущий IgM-ответ, а также ранняя сероконверсия специфического IgA [784]. Функции IgM связаны с их высокой агглютинирующей и бактерицидной активностью, а также способностью активировать систему комплемента [220].

До настоящего времени нет сведений о продукции НР-специфических IgE-антител. Однако IgE - плазматические клетки присутствуют в гастродуоденальной СО, особенно в регионе язвенных дефектов [448]. Таким образом IgE-опосредованный ответ может быть важным в патогенезе повреждений СОЖ. НР-специфические IgE-антитела определяли в сыворотке крови инфицированных больных, а бактериальные антигены индуцировали высвобождение гистамина из базофилов этих пациентов *in vitro* [401]. Тем не менее неясно, происходит ли НР-специфичное IgE-зависимое высвобождение

гистамина из ТК в СОЖ; напротив, у инфицированных детей концентрация гистамина в СОЖ снижена [747]. ТК являются источником многих воспалительных медиаторов и цитокинов, внося определённый вклад в приток и активацию других клеточных популяций СОЖ. Предполагают, что в результате IgE-опосредованной гиперчувствительности I типа может происходить дестабилизация мембран ТК, приводя к выбросу медиаторов: ФАТ, ЛТ, ФНО альфа [276, 668]. Одни медиаторы ТК, включая ЛТС<sub>4</sub>, ФАТ, гистамин, эндотелин и ФНО альфа вызывают разнообразные повреждения желудочно-кишечного тракта, другие – ИЛ-1, простагландин (ПГ) и окись азота (NO) – защищают желудок от повреждений [276, 829].

ЭТ-вазоконстриктор, выделенный из культуры эндотелиальных клеток, является мощным ульцерогеном для СО гастродуоденальной зоны. В теле желудка он обнаруживается в большинстве главных клеток в гранулярном ретикулуме и рибосомах, а также в небольшой части париетальных клеток; в антральном отделе ЭТ определяется в нейроэндокринных клетках в составе секреторных гранул и на рибосомах [276, 761]. ЭТ-1 и сосудистый эндотелий способны активировать находящуюся в СО желудка карбоангидразу, которая является пусковым фактором в индукции поражений СОЖ эндотелинами [276]. Кроме того, ЭТ-1 может играть роль в развитии острых эрозий желудка, индуцированных аммонием, который является одним из значимых патогенных факторов НР [704]. В клинических условиях обнаружено, а в эксперименте на животных подтверждено участие ЭТ в патогенезе язвенных поражений желудка, в частности, посредством вазоконстрикций с развитием ишемии ткани с последующей генерацией реактивных кислородных метаболитов [276].

В отдельности от специфического местного гуморального ответа на бактерию развивается гуморальная реакция, направленная против аутоантигенов. Наличие эпитопов, перекрёстно реагирующих между НР и СО желудка, предполагает возможность потенциального механизма

иммунологически опосредованных повреждений. О-регион липополисахаридного антигена НР структурно близок к олигомерной цепи Lewis X-антигена СОЖ, а моноклональные антитела, специфические для Lewis X-антигена СО, реагируют с бактерией [707]. Некоторые противобактериальные моноклональные антитела перекрёстно реагируют с эпителием человека или экспериментальных животных, инфицированных НР, регистрируются также сывороточные антитела к СОЖ антрального отдела [707]. Разрешение гастрита после успешной эрадикации бактерии приводит к снижению аутоиммунного ответа, вызванного перекрёстными реакциями с ЛПС или другими антигенами НР [477].

Есть данные, что в ответ на НР клетки периферической крови синтезируют цитокины. Продукция цитокинов клетками периферической крови вызывает интерес ввиду несомненного их влияния на желудочные эпителиоциты при развитии воспаления в СОЖ. M.Nilius и соавт. [276, 715] установили, что секреция ИЛ-8 желудочными эпителиоцитами не только непосредственно стимулируется НР, но и дополнительно усиливается ФНО альфа, секретлируемым моноцитами крови. O'Tool и соавт. [728] сообщают, что ФНОальфа способен осуществлять регуляцию индукции транскрипционного фактора NFkB; авторы наблюдали образование больших количеств ФНОальфа мононуклеарными клетками СОЖ в ответ на инфицирование НР; авторы полагают, что продукция ФНО может представлять собой механизм, посредством которого иммунный ответ СОЖ может регулировать функцию эпителиальных клеток. Perez-Perez и соавт. [738] обнаружили способность ЛПС НР опосредовать активацию макрофагов из костного мозга крыс и человеческих промиелоцитарных клеток ТНР-1 с выработкой клетками обоих типов ряда биологически активных веществ (ФНО альфа, ПГЕ<sub>2</sub>, NO). В исследованиях X. Fan и соавт. [515] показано, что у НР-позитивных лиц продукция ФНО мононуклеарными клетками периферической крови в ответ на антигенную стимуляцию была снижена по сравнению с таковой у НР-

негативных пациентов, в то же время продукция ФНО культивированными из антрального отдела желудочными эпителиоцитами была значительно выше у НР-позитивных лиц. Авторы считают, что у НР-негативных субъектов имеется более сильный ответ со стороны иммунокомпетентных клеток периферической крови, а высокие уровни ФНО в СО антрального отдела желудка у НР-позитивных лиц могут отражать её инфильтрацию Т-лимфоцитами и макрофагами. С. Vliss и соавт. [439] установили, что ЛПС НР, взаимодействуя с CD14-рецепторами моноцитов, стимулируют выработку последними хемотаксических и провоспалительных цитокинов. Авторы указывают, что, хотя ЛПС НР активируют человеческие моноциты, такая активация выражена намного слабее, чем у ЛПС других бактерий, и это даёт основание предполагать, что продукция НР менее активных ЛПС вызывает слабый воспалительный ответ СОЖ, что способствует хроническому течению НР-инфекции.

Таким образом, НР-инфицирование стимулирует естественный и антигенспецифический защитный ответ в СОЖ организма хозяина. Роль воспалительного ответа в патогенезе пептической язвы до конца не изучена. Неэффективность иммунного ответа в смысле элиминации возбудителя является загадкой, так как исследования показывают возможность формирования эффективных защитных воспалительных и иммунных механизмов в СОЖ. Возможно, дальнейшее изучение механизмов приведут к открытию нового, иммунотерапевтического подхода к лечению хронических НР-индуцированных заболеваний желудочно-кишечного тракта с учётом взаимодействия НР с другими видами хронической инфекции [276].

## **ГЛАВА 7 HELICOBACTER PYLORI И ДРУГИЕ ВИДЫ ИНФЕКЦИЙ**

Данные различных исследований свидетельствуют о связи ЯБ и ХГД с хроническими очагами неспецифической инфекции (ХОНИ). Есть данные о 100% сочетании хронического гастрита с хроническим фарингитом и наоборот;



со слизистой оболочки миндалин и глотки чаще всего высевали золотистый стафилококк, гемолизирующий стафилококк и грибы рода *Candida albicans* [144].

По мнению группы исследователей, связывать проблему гастродуоденальной патологии только с микроорганизмами, выявляемыми непосредственно в манифестном *locus morbi*, нецелесообразно, ибо «местной» инфекции не бывает, она влияет многопланово на весь организм. Классическими исследованиями доказано, что внежелудочные очаги патологической импульсации вызывают поражение слизистых оболочек гастродуоденальной зоны и проктосигмовидной кишки. Последняя часто поражается у больных ЯБ и ХГД. Гнойные очаги обуславливают гистаминовую стимуляцию непрерывного желудочного кислотообразования, которое считается важным механизмом патогенеза язвообразования. Многие неясные вопросы ЯБ и ХГД можно объяснить с учётом роли инфекции. Осложнения, рецидивирующее течение, сезонность обострений, очевидно, обусловлены нарушением равновесия между макро- и микроорганизмами, сложными их взаимосвязями, которые предопределяет влияние множества естественных и искусственных факторов. Например, эффективность иммунного ответа во многом обусловлена оксигенацией организма. Между тем парциальное давление кислорода в воздухе меняется не только по сезонам года, но и в зависимости от влажности и температуры, а оксигенация – и от времени пребывания на открытом воздухе, и от качества его (горы, лес, море, село или промышленный центр) [144].

Доминирующей в настоящее время теорией преобладания кислотно-пептического агрессивного фактора над защитными механизмами слизистой оболочки гастродуоденальной зоны трудно объяснить частое поражение других органов пищеварения, патологию всех отделов нервной системы, иммунные и эндокринные нарушения, спонтанные ремиссии или, наоборот,

неэффективность даже хирургического лечения. Анализ свойств стафилококков и множества их токсинов, ферментов свидетельствует о том, что они способны вызывать эти и различные другие нарушения. Известно, что из крови большинство стафилококков задерживается в органах брюшной полости, денатурированные стафилококками ткани становятся аутоантигенами; стафилококк обладает гепатотропностью, при введении культуры стафилококка в стенку желудка кроликов они погибают при явлениях гиперемии, отёка и кровоизлияний в стенку желудка и перитонита, тогда как при введении взвеси в стенку толстой кишки процесс ограничивается. Следовательно, можно говорить о тропности стафилококка и к желудку. От него идёт «нейролимфатический путь» к центральной нервной системе [731].

Нередко кульминация ЯБ – перфорация, пенетрация, кровотечение, возникновение острых язв – совпадает с острым деструктивным аппендицитом, холециститом, кишечной непроходимостью, ангиной, одонтологическими заболеваниями, роль инфекции при которых неоспорима. При хронической же ЯБ играет роль маловирулентная микрофлора, которая не угрожает жизни больного, но и организм не способен к выработке стойкого иммунитета. Наряду с *Helicobacter pylori*, который длительно колонизирует слизистую желудка, формируя часто латентную форму хронического гастрита типа В, в то время как клинические проявления данной патологии начинают проявляться лишь при высокой концентрации НР на СОЖ [54, 108, 272], такой потенциально патогенной инфекцией является и стафилококковая. Подобные взаимосвязи макро- и микроорганизмов обуславливают хроническое, волнообразное течение, характерное для ЯБ и ХГД. Не исключая роли других микроорганизмов, вирусов или их ассоциации, ряд исследователей считает, что наибольшего внимания заслуживает стафилококковая инфекция, а из ХОНИ – лимфатическое глоточное кольцо как высокорелефлексогенная зона с прямой афферентной импульсацией в гипоталамус, поражение которого при ЯБ и ХГД общеизвестно. Следует отметить, что ХОНИ при ЯБ и ХГД субъективно

находятся на втором плане и не только по причине малой вирулентности возбудителей, но, очевидно, по механизму доминанты, поэтому их надо выявлять активно, больше учитывая объективные данные. Анализ данных литературы свидетельствуют о том, что включение в лечебный комплекс бактериостатических (бактериоцидных) препаратов и физических факторов с целью санации ХОНИ достоверно повышают эффективность лечения ЯБ и ХГД [144].

В последнее время в литературе стали появляться сообщения об увеличении частоты встречаемости висцерального кандидоза среди детского населения. Кандидоз – инфекционное заболевание кожи, слизистых оболочек и внутренних органов, вызываемое дрожжеподобными грибами (грибы рода *Candida*). Кандидоз встречается во всех странах мира, особенно часто в поясе тропического и субтропического климата. Возбудителем кандидоза наиболее часто является *Candida albicans*, реже *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis* и некоторые другие виды [350].

Кандиды – аэробы; они часто являются сапрофитами слизистых оболочек рта, кишечника, влагалища, кожи. Они встречаются в почве, на фруктах и овощах. Кандидозные и хеликобактерные инфекции, по мнению ряда исследователей, имеют много эпидемиологического сходства [239, 350].

Хорошая приспособляемость к окружающей среде грибов *Candida* и *Helicobacter pylori* обеспечивает им широкое распространение. *Candida* выдерживают конкуренцию со многими микроорганизмами по длительности существования на различных продуктах, например в кислом молоке, квашеной капусте, фруктовых соках и др. *Helicobacter pylori*, попадая на предметы обихода, также могут сохраняться в течение длительного времени [350].

Как источник инфекции наибольшее значение представляют больные свежими формами поражения слизистых оболочек. Экзогенное заражение происходит через инфицированные предметы (фекально-оральный путь) и при

непосредственном соприкосновении с больным или носителем грибов (орально-оральный путь передачи - через поцелуй). Что касается *Helicobacter pylori*, то более вероятен путь фекально-оральный за счёт неактивных коккообразных форм, так как орально-оральный путь весьма сомнителен [28, 33]. Неблагоприятные условия труда, неудовлетворительные социально-экономические условия, нарушения правил гигиены, как коллективной, так и личной, могут способствовать возникновению вспышек кандидоза и хеликобактериоза в небольших коллективах, родильных домах, детских садах, школах, предприятиях и др. Проведённые эпидемиологические исследования показали, что у детей очень часто гастродуоденальная патология сочетается с персистенцией патогенных микробов. Возможно, что первостепенное значение при этом имеет осложнение от ранее проводившегося лечения антибиотиками пенициллинового ряда, снижение иммунной защиты ребёнка, воздействие факторов внешней среды и т.д. К сожалению, до сих пор мало обращается внимание на связь гастроэнтерологических заболеваний с хеликобактериозом и кандидозом. Учитывая, что грибы *Candida* – легко передающиеся возбудители, а число больных различными формами кандидоза, особенно висцеральными, имеет некоторую тенденцию к росту, ряд исследователей считают целесообразным более широко применять в клинической практике противогрибковые препараты в лечении и профилактике гастроэнтерологических заболеваний. Ввиду того, что кандидоз и хеликобактериоз являются контагиозными инфекциями, считается более обоснованным именно семейный подход к лечению этих инфекций [32, 350].

Таким образом, суммируя всё выше изложенное, можно с полной уверенностью утверждать, что проблема хронического хеликобактериоза является одной из важнейших в мировой медицине. Решение данной проблемы невозможно без точной и своевременной диагностики.

## **ГЛАВА 8 ДИАГНОСТИКА HELICOBACTER PYLORI**

Существующие в настоящее время методы диагностики подразделены на две группы: **инвазивные и неинвазивные**. Инвазивные методы предусматривают эндоскопические исследования с последующим взятием биопсийного материала и проведением быстрого уреазного теста, гистоморфологического и / или бактериологического исследований. Неинвазивные методы включают различного рода иммунологические исследования, позволяющие определить наличие антител в сыворотке крови, а также уреазные дыхательные тесты и “аэрогат”[ 331].

**Инвазивные методы диагностики.** *Быстрый уреазный тест* по сути представляет собой биохимический метод определения уреазы в биоптате. Принцип действия теста: в диагностические среды, обязательно включающие мочевины и индикатор, помещают гастробиоптат; под влиянием уреазы происходит разложение мочевины до углекислого газа и ионов аммония. что приводит к увеличению рН среды (от 6,8 до 8,4), выявляемому индикатором, чаще всего феноловым красным. В результате жёлтый цвет среды в тесте меняется на малиново-красный, если уреазы содержится в исследуемом биоптате, и не изменяется, если уреазы в ней отсутствует[77, 176, 331].

В настоящее время предложено большое количество уреазных тестов, часть из которых выпускается в виде диагностикумов промышленным способом. **Де-нол тест** является так называемым быстрым уреазным тестом, позволяющим считывать результат в течение 1 мин – 1 ч в зависимости от буферной ёмкости теста (для де-нол теста – 20 мин). Коммерческий СЛО-тест представляет собой гелеобразную таблетку, содержащую мочевины, феноловый красный и бактериостатический агент. Биоптат помещают на поверхность таблетки. При наличии в исследуемом материале уреазы мочевины гидролизуются до аммиака, который защелачивает среду. При этом индикатор меняет окраску от жёлтой до малиновой. Через 20 мин этот тест положителен у 75%, через 24 ч – у 95% больных с подтверждённым инфицированием НР.

Плотный носитель среды используется и в Campy-test, который имеет срок хранения при комнатной температуре более года. Уреазные тесты относятся к наиболее распространённым методам диагностики НР по его ферментативной активности. Диагностическую среду для выявления уреазной активности НР можно изготовить в лаборатории. В российских «Рекомендациях по диагностике и лечению инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки» приведена пропись уреазного теста: 2 г мочевины, 10 мл фенолрота (0,5%), 20 мг азида натрия доводят до 100 мл 0,001 М фосфатным буфером, рН 5,5. Чувствительность указанных тестов колеблется от 65 до 95%, специфичность – от 75 до 100% [176].

Предложение ряда исследователей определять уреазную активность в желудочном соке не нашло применения в клинической практике [176].

Преимущества уреазных тестов: простота в выполнении; возможность получения ответа в течение нескольких часов.

Недостатки метода: положителен только при наличии активной инфекции; необходимость проведения индивидуальной процедуры (гастроскопии) для его выполнения. Быстрота изменения окраски индикатора в тесте зависит от уреазной активности, а последняя – от количества бактерий (при малом количестве бактерий окраска в уреазном тесте может измениться через несколько часов, а то и через сутки)[331]. Уреазные тесты дают представление о наличии НР только в одном участке СОЖ, биоптаты не годятся для последующего гистологического исследования. Эти ограничения не позволяют в одном и том же участке СОЖ проводить чёткую корреляцию между её структурными изменениями и активностью уреазы. К существенным недостаткам следует отнести возможность получения ложноположительных результатов, так как показано, что у больных с патологией желудочно-кишечного тракта его верхние отделы заселяются грамотрицательными

бактериями, из которых многие виды способны продуцировать уреазу, а наиболее часто встречающиеся у человека *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis* способны расщеплять мочевины в те же сроки, что и НР [176]; уреазный тест может быть позитивным у лиц, желудок которых колонизирован *H. heilmannii*, имеющим очень близкое сходство с НР [331].

*Микробиологический способ диагностики* включает несколько стадий: получение материала, транспортировку, хранение, выращивание, идентификацию. Предметом исследования является биоптат из СОЖ или ДПК [70, 331]. Большим успехом в деле культивирования НР стало создание транспортных сред, которые позволяют продлить срок транспортировки биоптата из эндоскопического кабинета в микробиологическую лабораторию до 1 суток [176]. Одной из наилучших транспортных сред является 0,5 мл 20% раствор глюкозы. Другие транспортные среды: питательные бульоны, тиогликолевая среда, транспортная среда Стьюарта [331]. Лучшей средой для сохранения НР является дефибрированная лошадиная кровь. НР очень чувствительны к условиям выращивания. Оптимальные условия для роста микроорганизма создаются при инкубации в атмосфере, содержащей 5% кислорода, 7% окиси углерода, 8% водорода и 80% азота с поддержанием влажности 98% и температуры 37°C [176, 317]. Для данного микроорганизма губительны как анаэробные условия, так и более высокий процент кислорода. Для создания микроаэрофильной атмосферы используют газогенераторные пакеты, которые начинают продуцировать газовые смеси после добавления в них воды [176]. В состав плотных селективных сред для посева входят: основа кровяного агара № 2 (Oxoid), основа агара Колумбия, агар для выделения бруцелл. Обычно к одной из основ добавляют 5-10% крови овец или лошади. Ряд исследователей считают, что бактерия хорошо выделяется при посеве на «шоколадный» агар. Селективная добавка может содержать ванкомицин, триметоприм, полимиксин, подавляющие рост сопутствующей микрофлоры [176]. Рост культуры НР происходит, как правило, на 3-и сутки. При появлении

колоний, сходных по морфологии с НР ( диаметр до 0,5 – 2 мм, в виде «капель росы», при сплошном росте образуют прозрачную плёнку), проводится их идентификация. Для идентификации их окрашивают по Граму (при микроскопировании при наличии НР обнаруживаются грамотрицательные изогнутые палочки). Затем определяют биохимические свойства бактерий. Для НР характерны уреазная, каталазная, оксидазная активность, образование сероводорода; бактерия не редуцирует нитраты, не образует индола, не ферментирует глюкозы [176, 331].

Были предприняты попытки культивирования НР из желудочного сока и слюны, однако эта методика бактериологического исследования не получила широкого распространения [70, 176, 331].

Преимущества микробиологического способа диагностики. Данный метод позволяет точно идентифицировать бактерии (специфичность 100%) и даёт возможность исследовать чувствительность к антибактериальным препаратам, что существенно для лечения. Выделение чистой культуры бактерий (частота выделения колеблется от 33 до 97 %) [176] необходимо для типирования штаммов НР (создание банка штаммов), что может быть использовано в эпидемиологических и клинических целях, в частности, при мониторинге режима лечения для дифференциации между реинфекцией новым штаммом и рецидивированием, обусловленным тем же штаммом НР, а также для изучения антигенов возбудителя и факторов патогенности [317]. Полученные штаммы можно исследовать на предмет устойчивости к антибактериальным препаратам, которая в настоящее время представляет основную проблему лечения этой инфекции, сводя на нет усилия врачей и подрывая веру даже в многокомпонентные схемы лечения. Без бактериологического метода планировать оптимальную схему лечения пациентов с инфекцией НР нельзя, так как основная причина, снижающая



процент эрадикации – антибиотикорезистентность НР – может быть установлена в настоящее время только этим методом [176].

Недостатки: культивирование НР - сложная, дорогостоящая задача, недоступная для большинства учреждений; требует специального лабораторного оборудования, большого опыта, строжайшего соблюдения всех правил забора, транспортировки, подбора специальных сред и инкубационного окружения. Кроме того, результаты становятся известными через неделю [317, 331].

*Морфологические методы выявления НР* позволяют не только обнаруживать бактериальные тела, но и определять их положение в покрывающей слизи, наблюдать взаимоотношения с апикальной мембраной эпителиоцитов, а также выявлять механизмы взаимодействия инфекции с тканями «хозяина». Считается, что гистологическое изучение биоптата является одним из компонентов «золотого диагностического стандарта», позволяющего с достаточной долей надёжности установить наличие или отсутствие НР в желудке. В связи с мозаичным расположением возбудителя на слизистой оболочке желудка предложено одновременное проведение прицельных биопсий из нескольких наиболее воспалённых участков [317]. Для гистологического исследования целесообразно брать биопсийные образцы из антрального отдела, тела желудка и ДПК не меньше 3-4 биоптатов.

Гистологическая идентификация в биоптатах производится при помощи светового, фазово-контрастного и люминесцентного микроскопов. В световом микроскопе исследуются срезы, окрашенные по методу Гимза или импрегнированные серебром по Wartin-Starry, при котором микроорганизм окрашивается в чёрный цвет и отчётливо выделяется на светло-жёлтом фоне в виде изогнутых S- или V-образных палочек, что позволяет значительно проще его обнаружить. Благодаря высокой чувствительности и наглядности метод весьма эффективен для верификации небольшого количества микроорганизмов,

в том числе единичных бактерий, за счёт чего их выявляемость значительно превышает таковую в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, где обнаружить НР можно только на достаточно тонких и хорошо окрашенных срезах [316].

При изучении гомогенизированных в изотоническом растворе биоптатов с помощью фазово-контрастного микроскопа НР выявляется в слизи в виде чёрных изогнутых или S-образных палочек, тесно прилегающих к слою эпителия или в больших скоплениях. Исследование срезов, окрашенных акридин оранжеем, в люминесцентном микроскопе является высокочувствительным и специфическим методом. Процесс окрашивания фиксированных в формалине и залитых парафином биоптатов длится несколько минут и позволяет легко находить микроорганизмы в виде оранжевых флюоресцирующих спиралей [317].

Наиболее чувствительными оказались окраски акридиновым оранжеем (85%) и красителем Гимзы (79%). Несколько меньше чувствительность окраски по Граму (72%) и серебрения по Wartin-Starry (67%) [70, 331].

Гистоморфологический метод обладает рядом преимуществ: широкой доступностью, удобством хранения и транспортировки препаратов; возможностью оценки в любое время любым специалистом, который проводит ретроспективный анализ; возможностью определения степени обсеменения.

Возможность оценить состояние СОЖ, а не только определить наличие НР – огромное преимущество гистологического метода. Поставить диагноз гастрита и классифицировать выявленные изменения по Сиднейской системе, можно только морфологически, то есть гистологическое изучение биоптата обязательно для оценки патологического процесса в СО: наличия и выраженности воспаления, активности процесса, наличия и выраженности атрофии, метаплазии [176].

Недостатки гистологического метода связаны с чисто технической проблемой отмывания с люминальной поверхности слоя слизи в процессе фиксации и обезвоживания биопсийного кусочка. В результате этого при оценке степени обсеменённости по гистологическому препарату могут быть получены заниженные результаты. Кроме того, существенным недостатком такой диагностики является длительное (от 5 до 7 суток) ожидание результатов. Также не представляется возможным достоверно судить о наличии кокковых форм НР в гистологических срезах, так как поперечно срезанные бациллярные микроорганизмы, как и сферические, имеют округлую форму [316, 331].

Более надёжный способ оценки степени обсеменённости - изучение мазка-отпечатка (1-2 и более) или раздавленного биопрепарата, полученных при эндоскопии из биоптатов СОЖ. Биоптаты берут прицельно из участков с наиболее визуально выраженными отклонениями от нормы (гиперемия, отёк), но не из дна язв или эрозий). Высушенные мазки окрашивают по Паппенгейму либо после фиксации метанолом смесью азура и эозина или готовым красителем Романовского - Гимзы. Приведенные методы окраски позволяют выявлять морфологические особенности строения ядер и цитоплазмы клеток слизистой оболочки, присутствие НР, ориентировочно оценивать количество микроорганизмов [176]. Подобное исследование выполняется в течение 15-60 мин. Степень обсеменённости оценивается следующим образом: 1) слабая степень (+) – до 20 микробных тел в поле зрения при х 630; 2) средняя степень (++) – от 20 до 50 микробных тел; 3) высокая степень (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения [70, 317, 331]. Однако цитологический метод не даёт полной информации о структуре исследуемой слизистой оболочки. Диагностическая чувствительность цитологического метода составляет 80-90%, специфичность – 100%.

Предложенные способы выявления НР цитологическим методом в желудочном соке, полученном натощак, имеют низкие чувствительность и специфичность, поэтому в настоящее время не применяются [176].

**Неинвазивные методы диагностики.** *Иммунологические методы диагностики НР.* Агрессия НР и колонизация СОЖ вызывают системный иммунный ответ, в результате чего в крови больного появляются антитела IgA, IgM, IgG к различным бактериальным антигенам, которые могут быть выявлены серологическими методами. Серологический метод является наиболее простым, наименее дорогим и наиболее доступным для определения инфицированности НР. В настоящее время разработано большое количество методов серологической диагностики НР: реакция гемагглютинации, реакция связывания комплемента, иммунофлюоресценция, но наиболее широкое распространение получил иммуноферментный анализ (ИФА) [176]. Метод неинвазивный и косвенный, в крови больного определяют антитела к НР, относящиеся к IgA, IgM, чаще всего – к IgG. Одними из первых метод ИФА применили V. Rathbone и соавт. [176], которые использовали в качестве антигена препарат из цельных клеток НР, обработанных формалином. В дальнейшем для ИФА в качестве антигена стали применять препараты термической инактивации или ультразвуковой дезинтеграции НР. При использовании этого метода в общем титре антител наиболее ценным является определение уровней IgG- и IgA-антител к НР. Чувствительность метода колеблется от 87 до 98%, специфичность – от 75 до 100 %. В последние годы были получены диагностические тест-системы на базе ИФА, которые обладают высокой чувствительностью и позволяют количественно определять антитела к НР различных классов. Итальянские исследователи D. Vaiga и соавт. используя такие тест-системы, разработали стратегию скрининга НР-инфекции, которая дала обнадеживающие результаты и может быть использована для оценки эффективности эрадикации при использовании антител в динамике [176].

В настоящее время в распоряжении специалистов клинической лабораторной диагностики имеются диагностические наборы для серологического анализа, которые позволяют оценивать патогенность штаммов НР. Такие штаммы характеризуются наличием CagA-гена, продуцируют цитотоксиноассоциированный белок и чаще обнаруживаются у больных язвенной болезнью и раком желудка. Метод ИФА позволяет обнаружить антитела к цитотоксиноассоциированному белку в сыворотке крови больных. Диагностическая чувствительность тест-систем для обнаружения антител к CagA-белку НР составляет 90-100%, специфичность – 76-94% [176].

Преимущества ИФА: выявление факта инфицирования не только при манифестных, но и субклинических формах инфекции, а также на стадиях ремиссии заболевания; использование для проведения эпидемиологических исследований; возможность длительного (на протяжении лет) наблюдения за больными после успешного лечения; возможность скрининга больных с симптомами диспепсии; меньшая травматичность по сравнению со всеми другими методами, где нужно получение биоптата СОЖ; для проведения анализа требуется несколько микролитров сыворотки; в оборудованной лаборатории в современных аппаратах для ИФА некоторые стадии автоматизированы, что даёт возможность исследовать сотни проб в течение рабочего дня и получить результаты в короткие сроки (2,5-3 ч) [176, 317].

Недостатки теста: нельзя использовать для оценки эффективности лечения или диагностики реинфекции, так как достоверное снижение титров специфических антител в крови после успешной эрадикации бактерий наступает не ранее 6-9 мес, а иногда и через 24 мес; невозможность определения сроков инфицирования НР из-за инертности иммунной системы (тест отрицателен на ранней стадии инфекции (примерно до 18-60-го дня после заражения), пока гуморальный ответ ещё не возник); вероятность гипердиагностики вследствие перекрёстных реакций с антигенами

кампилобактеров других видов, возможность ложноотрицательных результатов из-за неадекватного ответа иммунной системы вследствие её резкого угнетения [16, 176, 317, 331].

Одним из серологических методов диагностики НР-инфекции, обладающих высокой специфичностью, является Westernblot – встречная преципитация в геле антител в сыворотке крови больного с различными белками НР, мечеными зондами, подвергнутыми разделению по молекулярной массе с помощью электрофореза и нанесёнными на нитроцеллюлозу. С помощью данного метода штаммы НР в настоящее время подразделяют на 4 серотипа в зависимости от выработки микроорганизмами цитотоксина VacA и цитотоксиноассоциированного белка CagA: тип I (CagA+, VacA+), тип Ia (CagA+, VacA-), тип Ib (CagA-, VacA+), тип II (CagA-, VacA-) . В своих исследованиях M.Plebani и соавт., В.Д. Пасечников и соавт. показали, что инфицирование CagA-положительными (серотип Ia) штаммами НР является фактором риска развития выраженного воспалительного ответа в СОЖ. Определение типа штаммов НР у инфицированных имеет важное прогностическое значение: пациенты с выявленными у них штаммами CagA+ НР в значительно большей степени подвержены риску развития язвенной болезни и раку желудка, чем инфицированные штаммами CagA- [176].

Недавно разработаны качественные тесты для определения антител к НР, которые можно выполнить «у постели больного». Они основаны на латекс-агглютинации или твёрдофазном ИФА и выявляют IgA-антитела к НР. Для проведения исследования нужна капля крови, взятой из пальца, результат считывается буквально через несколько минут, никаких дополнительных реактивов не требуется. Диагностическая чувствительность таких тестов составляет 94%, специфичность – 98% [176]. Благодаря уникальной простоте выполнения эти методы незаменимы в небольших больницах или амбулаториях, где потребность в диагностике определяется единичными

анализами или в кабинетах семейного врача. В 1998 г. появились тест – системы для количественного определения антигена НР в фекалиях больных методом ИФА, которые имеют большие перспективы. Диагностическая чувствительность таких методов в отношении выявления НР составляет 88,9%, специфичность – 94.6% [176].

*Дыхательный тест с мочевиной* является наиболее чувствительным и легко выполнимым. Принцип метода основан на том, что после приёма per os раствора мочевины, меченой  $C^{13}$  или  $C^{14}$ , уреазы НР метаболизирует мочевину и высвобождает меченый углекислый газ. В 1987 г. D.Graham и соавт. [176] опубликовали данные о первом методе с использованием меченой  $C^{13}$  мочевиной для определения *Campylobacter pylori* в СОЖ. Меченая мочевина даётся пациенту в составе пробного завтрака. Углекислый газ с меченым углеродом доставляется с кровотоком в лёгкие и выводится с выдыхаемым воздухом. Пациент делает выдох в специальную пробирку – контейнер, и пробу воздуха направляют на анализ.  $C^{14}$  – радиоактивный изотоп, который является источником низкоэнергетических бета-частиц. Его использование имеет ряд ограничений и подчиняется строгому контролю, поэтому данный вариант менее распространён. Для регистрации приращения  $^{14}CO_2$  в выдыхаемом воздухе используют сцинтилляционный счётчик. Изотоп  $C^{13}$  не радиоактивен, может быть количественно определён с помощью газового масс-спектрометра или инфракрасного либо лазерного оборудования. Масс – спектрометры применяются наиболее широко. Поскольку для дыхательного теста не требуется проведения эзофагогастродуоденоскопии, этот метод применим к пациентам, которым она противопоказана. Дыхательный тест с изотопом  $C^{13}$  может быть использован для обследования детей, при эпидемиологических исследованиях больших контингентов населения. Этот тест даёт представление о всей СОЖ, а не об отдельном её фрагменте. Его чувствительность достигает 99 %, а специфичность – 98 % [176, 293]. Тест выполняется в течении 45 минут, и результаты можно получить в течение 24 часов, однако высокая стоимость

масс – спектрометра ограничивает широкое внедрение дыхательного теста с использованием изотопа  $C^{13}$ .

Преимущества метода: не нужен квалифицированный обслуживающий персонал, прост и доступен в выполнении; возможность использования для скрининга (один масс-спектрометр анализирует 100 проб дыхания за 10 ч); неинвазивность метода.

Недостатки: дороговизна оборудования; положителен только при наличии активных форм НР; вариант дыхательного теста с использованием изотопа  $C^{14}$  нельзя применять у детей, которые в ближайшее десятилетие, очевидно, будут основным контингентом для лечения заболеваний, вызванных НР, с целью профилактики рака желудка. Также при использовании этого метода возможно получение ложноположительных результатов из-за колонизации ротовой полости и глотки такими уреазопродуцирующими микроорганизмами, как стрептококк и стафилококк [176, 317, 331]. Ложноотрицательные ответы теста могут быть получены, если пациент принимает антибиотики, соли висмута, а также в отдельных случаях на фоне приёма блокаторов протонной помпы. Так, было показано, что уменьшение популяции НР в СОЖ под воздействием омепразола, который в качестве средства монотерапии не может уничтожить НР, приводило к отрицательным результатам дыхательного теста у 38,5% больных, хотя другими методами НР у них выявлялись [176, 331]. В связи с этим приём данных лекарств должен быть прекращён по меньшей мере за 10 дней до проведения теста.

*Аэротест* – неинвазивный, автоматический метод диагностики НР. Мочевина, фильтрующаяся из плазмы крови в СОЖ, расщепляется экскретируемой НР уреазой до аммиака. Образующийся аммиак измеряют в выдыхаемом воздухе пациента при помощи линейного газоанализатора [320, 331, 393].



В последнее время ряд исследователей высказывают некоторые сомнения относительно специфичности методов, основанных на свойстве НР расщеплять мочевины, так как уреазы продуцируются многими бактериальными родами, включая *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*. Поэтому современные подходы к диагностике НР-инфекции включают и так называемые молекулярно-генетические методы исследования, которые представляют собой различные модификации, с обнаружением генетического материала, специфического для рода *Helicobacter* (16S-рРНК) и вида НР (гены *UreA*, *UreB*, *Cag*, *Vac*, *ice* и др.) [176]. В последнее время широкое распространение получают методы диагностики инфекционных болезней с помощью *полимеразной цепной реакции (ПЦР)*. В силу высокой чувствительности и специфичности метод перспективен для детекции плохо растущих бактерий, которым требуются сложные питательные среды. Метод ПЦР уже используют для идентификации таких бактериальных патогенов, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Borrelia burgdorferi* [237].

ПЦР используется для амплификации ДНК и позволяет в считанные часы размножить *in vitro* специфический участок ДНК (т.е. любой интересующий нас ген): с помощью ПЦР можно увеличить число копий специфической нуклеотидной последовательности более, чем в  $10^6$  раз всего за несколько часов. Чтобы провести реакцию, достаточно иметь ДНК-материал 1 клетки; количество амплифицированной с помощью ПЦР ДНК столь велико, что эту ДНК можно просто окрашивать [176]. Для постановки реакции направленной амплификации ДНК используют праймеры с учётом известной нуклеотидной последовательностью 16S-рРНК (праймеры для ПЦР синтезируют на синтезаторе ДНК (LKB "Pharmacia", Швеция). Выбранные праймеры позволяют амплифицировать фрагмент генома НР размером 209 нуклеотидных пар (н. п.). Существенным условием для достижения специфичности ПЦР является повышение отжига праймеров на ДНК-матрице. При температуре  $66^\circ\text{C}$  и выше происходит взаимодействие праймеров только с геномом НР, но не с

ДНК следующих микроорганизмов: *C. jejuni*, *C. fetus*, *C. venereae*, *Shigella flexneri*, *Vibrio cholerae*, *Franciella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Escherichiae coli*, *Legionella pneumophila*, *Leptospira interrogans*, а также с ДНК из тимуса телёнка. Чувствительность тест-систем составляет 3-30 фг. ДНК, или 20-100 бактериальных клеток [237].

Преимущества метода направленной амплификации для диагностики микроорганизмов по сравнению с классическими микробиологическими и серологическими методами, а также методами, основанными на ДНК-ДНК- или ДНК-РНК-гибридации, состоят в быстроте, высокой чувствительности, специфичности, экономичности и лёгкости в обращении, что даёт возможность исследования большого количества клинического материала ( биопсии слизистой желудка, желудочный сок, смывы из полости рта, зубные налёты из субгингивальных карманов, копрофильтрат). Этот метод даёт возможность типировать и дифференцировать штаммы бактерий, что позволяет осуществлять их эпидемиологическое изучение, отличать случаи реинфекции от рецидива, определять устойчивость к антибиотикам [176, 237, 250]. Диагностическая чувствительность ПЦР для выявления НР в биоптатах СОЖ составляет 88-95,4% специфичность – 100%; в копрофильтратах – соответственно 61,4 – 93,7% и 100% [176].

Недостатки метода направленной амплификации. В ходе подготовки материалов биопсии слизистой желудка и слюны для ПЦР происходят потери ДНК-матриц. Если после первой стадии обработки биопсийного материала и слюны лизирующим буфером и протеиназой К наблюдают положительный сигнал ПЦР, то уже после депротеинизации ДНК в некоторых случаях обнаружить микроб в ПЦР не удавалось. Так L. Engstrand и соавт. [511] указывали, что при добавлении протеиназы К в лизирующий буфер детекция микроба уменьшалась в 10 – 100 раз, т.е. протеиназа К давала ингибирующий эффект. Данные факты требуют дальнейших исследований по повышению

чувствительности метода ПЦР путём уменьшения количества стадий подготовки клинических образцов вместе с анализом на отсутствие подавляющего действия некоторых реагентов в реакции [237].

В рекомендациях по диагностике НР Российской группы по изучению НР указано, что при соблюдении всех правил выполнения методик и надлежащей стерилизации эндоскопической аппаратуры первичный диагноз инфекции НР является достаточным для начала антихеликобактерной терапии при обнаружении возбудителя одним методом [300, 331]. При использовании существующих тестов (дыхательный, бактериологический, морфологический, уреазный) главной проблемой является определение НР у больных после антихеликобактерной терапии. Если количество микробных тел невелико, то при дыхательном тесте регистрируется наибольший процент ошибок; значительно затруднена также морфологическая и бактериологическая диагностика. В 1995г. С. О'Morgan по поручению Европейской группы по изучению НР дал следующее определение эрадикации: «Под эрадикацией следует понимать отсутствие НР в организме больного спустя 4 нед. после окончания терапии, установленное как минимум двумя различными методами»[331, 643].

Таким образом, ни один из способов диагностики НР не является универсальным, т.е. ни один из них не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Наилучшие результаты получены при комбинации нескольких тестов (не менее двух).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В 1998 году Циммерманом Я.С. и соавт. [366, 368] была предложена оригинальная концепция взаимоотношений организма человека и НР. Согласно этой концепции в процессе эволюции много веков назад произошло взаимодействие человека и НР, которые, в отличие от других микробов, сумели приспособиться к существованию в резкокислой среде

желудка, колонизировали его поверхностный эпителий и адаптировались к новой среде обитания: произошёл естественный отбор. Постепенно сложились особые взаимоотношения между организмом человека и НР, которые обосновались в своей экологической нише (СОЖ) и обеспечили себе комфортные условия существования в качестве комменсалов («сотрапезников», «нахлебников»), тем более, что в желудке у них фактически не оказалось серьёзных конкурентов. Будучи условно-патогенным микроорганизмом, НР, как правило, не проявляют патогенных свойств до тех пор, пока не нарушено сложившееся равновесие в сбалансированной микроэкологической системе желудка, причём решающая роль в нарушении существующего баланса принадлежит макроорганизму (человеку), а не приобретению некоторыми штаммами НР особых цитотоксических свойств (ульцерогенных, канцерогенных и т.п.). Непосредственной причиной нарушения сложившегося баланса взаимоотношений между человеком и НР могут стать как внутренние факторы (неблагоприятная наследственность, иммунодефицитные состояния, т.е. первичный иммунодефицит), так и внешнее воздействие (токсико-химические, медикаментозные, радиационные, психоэмоциональные, психосоциальные и др., т.е. вторичный иммунодефицит)[6, 8, 9, 14, 18, 20, 24, 53, 135, 273, 277, 351]. Одной из наиболее частых внешних причин нарушения равновесия в микроэкологической системе желудка следует считать попытку эрадикации НР, предпринятую без достаточных оснований, прежде всего у здоровых бактерионосителей. При этом образуется своеобразный порочный круг: попытки эрадикации НР нарушают сложившийся баланс взаимоотношений между организмом человека и НР, а сам микроорганизм защищает себя от действия антибактериальных средств путём мобилизации (активации) его потенциальных патогенных свойств с повреждением тканей желудка, а также путём селекции мутантных штаммов, обладающих большей вирулентностью и резистентностью к действию используемых антихеликобактерных средств.

Весьма вероятно, что возникновение и распространение вирулентных штаммов НР, обладающих цитотоксическими свойствами, содержащих CagA, VacA- и IceA-антигены, имеют ятрогенное происхождение и непосредственно связаны с началом «эры антибиотиков», особенно – с первоначальными попытками эрадикации НР с помощью различных антибактериальных средств в виде монотерапии и двойных схем лечения, дающих низкий процент элиминации этих микроорганизмов из СОЖ и тем самым способствующих селекции мутантных штаммов с патогенными свойствами, резистентных к антибактериальным препаратам. Это предположение, если оно справедливо, обосновывает необходимость применения таких схем анти-НР-лечения, которые обеспечивают эрадикацию НР не менее чем у 95% больных ЯБ, ассоциированной с НР-инфекцией, и в то же время – безусловного отказа от попыток проведения у здоровых бактерионосителей эрадикационной НР-терапии, которая чревата непредсказуемыми последствиями.

Близкие взгляды на эту проблему высказывают в последнее время и другие учёные ближнего и дальнего зарубежья. М. Blaser считает, что НР колонизируют СОЖ человека на протяжении миллионов лет, сумев приспособиться к жизни в кислой среде желудка. Их существованию с «хозяином» (человеком) способствовал ряд обстоятельств : а) быстрая адаптация к различным вредным воздействиям на желудок; б) разнообразие фенотипов НР благодаря взаимному обмену этими микроорганизмами разными «хозяевами», обладающими различным набором антигенных свойств; в) одновременное присутствие в СОЖ человека разнообразных штаммов НР, которые, по-видимому, являются мутантами друг друга. По его мнению, у большинства людей НР - это компонент нормальной микрофлоры желудка. Если не пытаться уничтожить НР, то микроорганизм не вредит «хозяину». Не случайно НР-инфекция протекает в большинстве случаев бессимптомно и не приводит к развитию ЯБ или РЖ [343, 435, 437].

К этому же выводу приходит и П.Л. Щербаков [391], изучающий эпидемиологические аспекты НР-инфекции. Колонизировав СОЖ в незапамятные времена, НР приспособились к длительному существованию в желудке, сумев выжить благодаря устойчивости к различным агрессивным воздействиям, что даёт основание рассматривать их взаимодействие с человеческим организмом как симбиоз, имеющий характер бактерионосительства. Приобретение частью штаммов НР цитотоксических свойств обусловлено, по мнению автора, изменениями экологии внешней среды, многочисленными стрессами, курением и т.п., которые способствовали мутациям НР с образованием и распространением вирулентных штаммов в периоды снижения иммунной защиты организма, особенно весной.

Е.И. Ткаченко [343] считает, что сосуществование организма человека и НР происходит по принципу не только комменсализма, но и мутуализма (взаимной пользы). Действительно, у большинства людей НР-инфекция протекает бессимптомно и не приводит к развитию ХГ, ЯБ или РЖ. Более того, присутствие НР в пилороантральном отделе СОЖ, по мнению автора, в значительной мере предупреждает возможность развития рефлюксной болезни пищевода и аденокарциномы в проксимальных отделах желудка и нижней трети пищевода, о чём свидетельствует парадоксальный рост этих заболеваний после успешной эрадикации НР [550, 752]. Для обозначения микроорганизмов, обладающих низкой вирулентностью и патогенностью, в том числе НР-инфекции, Е.И. Ткаченко рекомендует не использовать термин «терапевтическая инфекция» (который нельзя признать удачным), подчёркивая тем самым, что для проявления их патогенных свойств необходимо дополнительное участие других факторов риска, прежде всего снижение иммунобиологической защиты организма.

Часть исследователей утверждают, что наличие у некоторых штаммов НР

CagA-антигена и VacAsI-генотипа может служить надёжным маркером гастродуоденальных язв [750, 795]. Однако присутствие CagA-антигена детерминирует лишь степень активности воспалительного процесса в СОЖ, но он непосредственно не вовлечён в патогенез ЯБ или РЖ и поэтому не является индикатором этих заболеваний [435, 550]. Как известно, CagA-антиген определяется только у 60% больных ЯБ, а ген VacA хотя и присутствует практически во всех штаммах НР, но только в 50% случаев продуцирует активный цитотоксин [795].

Необходимо признать, что наши знания о роли НР-инфекции в гастродуоденальной патологии в настоящее время фрагментарны [366, 814]. Несмотря на то, что развитие ЯБ в значительной части случаев ассоциируется со штаммами НР, содержащими CagA-, VacAsI- и IceA2-антигены, механизм их влияния на этот процесс требует дальнейших фармакологических, электрофизиологических и клеточно-микробиологических исследований [437, 750]. Причины, по которым одни и те же условно-патогенные штаммы НР в одних случаях не вредят «хозяину», а в других распространяют сферу влияния на заболевания типа ЯБ или РЖ, до сих пор остаются неизвестными. Так, по данным J. Parsonnet (1993), в странах Центральной Америки, где почти всё взрослое население заражено хеликобактерной инфекцией, заболеваемость язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки низкая, а заболеваемость раком желудка – очень высокая. В США НР-инфекция у населения встречается значительно реже, что отчасти объясняет резкое снижение заболеваемости раком желудка в этой стране. Однако никто не считает рак желудка инфекционным заболеванием. Кроме того, по данным учёных США НР-инфекция не выявляется почти у 42% пациентов с ЯБ, которая трактуется как “идиопатическая” язва и характеризуется тяжёлым течением заболевания, резистентностью к консервативному лечению, быстрым рецидивированием, высокой частотой возникновения осложнений [202, 314, 669, 686]. По мнению П.Л. Щербакова [391], это объясняется либо преобладанием низковирулентных

штаммов НР (что опровергается многими исследователями), либо уменьшением количества специфических рецепторов на эпителиоцитах СОЖ, что создаёт препятствия для адгезии НР (доказательства этому не приводится).

Кроме того, по данным некоторых исследователей, у 9,3% больных ЯБ ДПК ни одним из существующих методов идентификации НР не удалось обнаружить присутствие указанных микроорганизмов [366, 516], что породило вместо формулы: «Нет НР – нет ЯБ» [546], формулу: «Нет НР – нет НР-ассоциированной ЯБ» [812]. Поэтому G. Tytgat было предложено в качестве терапии выбора при НР-ассоциированной форме ЯБ назначение курса эрадикационной терапии, а при НР-независимой форме ЯБ, протекающей с гиперацидностью, он признаёт базисным лечением – лечение антисекреторными препаратами из группы  $H_2$  – блокаторов гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонной помпы париетальных клеток. Эти же препараты следует использовать при лечении лекарственных (НПВП) симптоматических язвах, когда применение антигеликобактерных средств, по его мнению, неэффективно и даже ухудшает результаты лечения [813].

Таким образом, ряд исследователей полагают, что понятие «противоязвенная терапия» и «антихеликобактерная терапия» не совпадают [366, 384]. Они считают, что «ЯБ – это не классическая» инфекция, хотя бы потому, что одного инфицирования недостаточно для её возникновения, и вообще ЯБ настолько сложное заболевание, что попытка отыскать какой-то один этиологический или патогенетический фактор («решающее звено»), по-видимому, безнадежна [65, 366]. Учитывая тот факт, что все предпринимавшиеся ранее попытки создания унитарной теории происхождения ЯБ терпели неудачу, с их точки зрения и инфекционная теория в чистом виде не будет исключением [365, 366, 370].

С нашей точки зрения, данное мнение возникло в результате того, что исследования по вопросам роли НР-инфекции в формировании ЯБ проводились



на группах больных, количественный состав которых в плане достоверности вызывает большие сомнения, а также потому, что исследования проводились без учёта особенностей топографии расселения НР на слизистой желудка. Также не были учтены преимущества и недостатки различных методов тестирования на НР-инфекцию в преломлении знаний о стадийности и фазовости развития хронического гастрита типа В. Данную точку зрения разделяют и ряд других исследователей, которые считают, что дискуссия о возможности существования ЯБ без участия НР и получения низких цифр выявляемости НР-инфекции при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и особенно при язвенной болезни желудка, является отражением проблемы диагностики микроорганизма, которая часто может быть затруднена. Только использование нескольких методов выявления НР параллельно (по международным требованиям – не менее 2-х), тщательное их выполнение (например, исследование 4 – 6 биоптатов из разных отделов желудка, а не одного-двух) повышают надёжность определения инфекции [108, 126, 153].

Так, L. Laine и соавт.[631] осуществили всесторонний анализ результатов всего лишь семи ( 7 ) !? наиболее тщательно спланированных и выполненных исследований по эрадикации НР у больных ЯБ ДПК в США и Канаде с использованием двойного слепого рандомизированного метода, с обязательным эндоскопическим контролем через 6 месяцев и более после окончания лечения, с документально подтверждённым 100% уничтожением НР не менее чем двумя методами, включая гистологический, спустя 4 недели и более после курса эрадикационной терапии. Анализ был проведен группой независимых экспертов по принципу консенсуса.

Выводы этого исследования, проведенного с соблюдением всех канонів доказательной медицины, во многом оказались сенсационными. Вопреки прежним утверждениям о высокой эффективности эрадикационной терапии в отношении предупреждения рецидивов ЯБ, оказалось, что уже в течение

первых 6 месяцев после её завершения ранние рецидивы наблюдались не менее чем у 20% больных ( а в течение года, надо полагать, значительно чаще). Полученные данные позволили L. Laine и соавт. [366, 631] к заключению, что в США и Канаде развитие ЯБ как минимум у 20% больных непосредственно не связано с НР-инфекцией, а следовательно, НР-независимые формы ЯБ ДПК не являются редкостью. **Однако, с нашей точки зрения, данные выводы отражают погрешности в диагностике НР-инфекции, так как при тестировании на НР-инфекцию не учитывается ни стадия развития хронического гастрита типа В, что существенно отражается на топографии расселения НР, ни недостатки различных способов тестирования. Кроме того, отсутствие данных о едином механизме язвообразования, который объяснил бы и локальность поражения, и различную топографию язвенных дефектов в гастродуоденальной зоне, мешает определить окончательно и роль НР-инфекции как этиологического фактора.**

Несмотря на существующие ещё споры о роли хеликобактерной инфекции при хроническом гастрите, ЯБ, MALT-лимфоме и раке желудка, можно считать доказанным факт, что по крайней мере в этих случаях НР-истинный патоген («преступник»), а не сапрофит («свидетель»), и, следовательно, проблема предупреждения развития данных видов патологии должна трактоваться как лечение хеликобактериоза при раннем его выявлении. Наиболее образно определил место НР D.Graham (1998г.) в своём письме в журнале «Lancet», отвечая на вопрос о целесообразности проведения эрадикации следующей фразой: **«Хороший НР - только мёртвый НР»** (67, 201).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулаев Дж.С. Опыт хирургического лечения язвенной болезни желудка // Хирургия. - 1999. - № 8. - С.8-11.

2. Абдулхаков Р.А., Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к основным компонентам эрадикационной терапии // Педиатрия. - 2002. - № 2 (приложение). - С.21-22.
3. Абрагамович Є.(О) С., Абрагамович О.О. Ентерохромафінно-серотонінова система і хелікобактерна інфекція в механізмах стадійного розвитку виразкової хвороби // Врач.дело. - 1998. - № 8. - С.73-78.
4. Абрамян Л.Л. Критерии ранней диагностики кардиоваскулярного метаболического синдрома у больных хроническими заболеваниями органов пищеварения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. - № 5. – С.138.
5. Аванесова Е.Г. Психоневрологические и психологические особенности детей с патологией органов пищеварения // Педиатрия. - 1993. - № 1. - С.99-102.
6. Авраменко А.А. Влияние курения на уровень кислотности и степень обсеменения слизистой оболочки желудка *H.pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Врачебное дело. – 2003. - № 7. - С.61-63.
7. Авраменко А.О. Вплив деяких екзогенних і ендогенних факторів на рівень кислотності і ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori*// Одеський медичний журнал. - 1998. - № 6. - С.54-56.
8. Авраменко А.О. Вплив деяких факторів ризику на рівень обсіменіння слизової оболонки шлунка *H.pylori* // Нові технології у навчальному процесі, теоретичній та клінічній медицині (додаток до “Одеського медичного журналу”. – Одеса:Чорномор’я, 1999. – С. 226-229.
9. Авраменко А.О. Вплив нітратів у кавунах на життєдіяльність НР-інфекції // Науково-методичний журнал “Наукові праці”. – 2002. – Т. 21( 8 ). – С. 106-108.
10. Авраменко А.О. Випадок виразкоутворення у моряка торговельного флоту, спровокований попаданням сечовини з вантажного приміщення у систему питної води // Вісник морської медицини. - 2002. - № 3. - С.3-4.

11. Авраменко А.О. Випадок прогресуючої атрофії слизової оболонки шлунка на фоні неконтрольованого приймання антисекреторних препаратів// Одеський медичний журнал. - 2002. - № 5. - С.90.
12. Авраменко А.А. Выявление пилорического хеликобактериоза у призывников // Украинско-американский конгресс по эндоскопической хирургии. – Одесса, 6-7 июня 1997г. – С.82-83.
13. Авраменко А.А. Деклараційний патент України № 65447 А “Спосіб лікування хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О.” від 15.03.04.,Бюл. № 3.
14. Авраменко А.О. До питання про строки загоєння виразок у ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС, страждаючих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // “Нові технології у навчальному процесі, теоретичній та клінічній медицині” (додаток до “Одеського медичного журналу”. – Одеса:Чорномор’я, 1999. – С.229-230.
15. Авраменко А.О. До питання про строки інфікування НР-інфекцією моряків торговельного флоту // Вісник морської медицини. – 2002. - № 2. – С.8-11.
16. Авраменко А.А. К вопросу о выборе методов тестирования на хеликобактерную инфекцию детей, страдающих аллергией, и подростков // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2003. – № 2/2. – С.843-844.
17. Авраменко А.А. К вопросу о необходимости тестирования на хеликобактерную инфекцию детей, воспитывающихся в условиях интернатных учреждений // Матеріали науково-практичної конференції «Медико-соціальні аспекти охорони здоров’я дітей – сиріт та дітей, позбавлених батьківського піклування”.- Харків, 29-30 жовтня 2003 р. – С.25-27.
18. Авраменко А.А. К вопросу о преобладании группы крови О (I) Rh (+) у больных язвенной болезнью 12-ти перстной кишки // международный симпозиум «Диагностическая и лечебная эндоскопия». – Гурзуф, 24-27 сентября 1998 г. – С.8-10.

19. Авраменко А.О. Напівпровідниковий інфрачервоний частотний лазер у комплексному лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Одеський медичний журнал. – 1998. - № 3. – С.49-51.
20. Авраменко А.А. О влиянии курения на уровень обеспечения слизистой желудка хеликобактерной инфекцией у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // международный симпозиум « Диагностическая и лечебная эндоскопия». – Гурзуф, 24-27 сентября 1998 г. – С.10-12.
21. Авраменко А.А. Определение степени обсеменения слизистой желудка хеликобактерной инфекцией у больных ЖКБ // Украинско-американский конгресс по эндоскопической хирургии. – Одесса, 6-7 июня 1997г. – С.84-85.
22. Авраменко А.О. Роль хеликобактерної інфекції в етіології і патогенезі виразкової хвороби дванадцятипалої кишки: Автореф. дис. ... канд.медич.наук. – Од.,2001. – 16 с.
23. Авраменко А.А. Семейная медицина как ведущая форма медицины в борьбе с хеликобактерной инфекцией // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції “ Сучасний стан та перспективи розвитку соціальної медицини та організації охорони здоров’я: напрямки та шляхи реформування системи охорони здоров’я”( до 80-тирічного ювілею кафедри Соціальної медицини, управління та економіки охорони здоров’я ОДМУ). – Одеса,18-19 вересня 2003 р. – С.140-142.
24. Авраменко А.О. Частота спадкових факторів, що спостерігається для групи крові та Rh-фактора у хворих з патологією шлунково-кишкового тракту // «Нові технології у навчальному процесі,теоретичній та клінічній медицині» ( додаток до “Одеського медичного журналу”). - Одеса:Чорномор’я, 1999.- С.233-236.
25. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Влияние антисекреторных препаратов на качество эрадикации НР-инфекции препаратом Де-нол // Український медичний альманах. – 2002. - № 2. – С.12-14).

26. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Влияние применения препаратов антисекреторного действия на стадийность хронического гастрита типа В // конференция «Лекарства – человеку». – 2002. - Том XVIII, № 1. - С.37-41.
27. Авраменко А.О., Гоженко А.И. Вплив термінів загострення на виявлення НР-інфекції при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т.9, № 4. – С.6-7.
28. Авраменко А.О., Гоженко А.И. // До питання про наявність активних форм гелікобактерної інфекції у ротовій порожнині як чинника формування орально-орального шляху передачі // Одеський медичний журнал. – 2003. - № 3. – С.82-83.
29. Авраменко А.А., Гоженко А.И. К вопросу о качестве эрадикации хеликобактерной инфекции при применении современных схем лечения // Медицина сьогодні і завтра. – 2002. - № 2. – С.73-75.
30. Авраменко А.О., Гоженко А.И. Менопауза як чинник, провокуючий загострення виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Вісник наукових досліджень. – 2003.- № 1. – С.130-131.
31. Авраменко А.О., Гоженко А.И. Порухення мікроциркуляції у слизовій шлунку як чинник формування кровотеч з гігантських виразок // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.10, № 2. – С.22-23.
32. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Семейные очаги хеликобактериоза как отражение стадийности развития хронического гастрита типа В // Вісник Вінницького держ.мед.унів-ту. – 2003. - № 2/1. – С.434-435.
33. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Хеликобактерная инфекция и буккальный эпителий // Вісник стоматології. – 2002. - № 4. – С.2-3.
34. Авраменко А.О., Гоженко Н.Ф., Гоженко А.И. До питання про терміни інфікування гелікобактерною інфекцією осіб чоловічої статі при проходженні військової служби // Одеський медичний журнал. – 2002. - № 4. – С.88-89.

35. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Короленко Р.Н. Влияние длительности обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на сроки формирования реактивного холецистопанкреатита // Клініч. та експеримент. патологія. – 2003. – Т. II. - № 1. – С.2-4.
36. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Немировская Э.С., Садовник Е.В. Организация тестирования на НР-инфекцию всех членов семьи как форма борьбы с семейными очагами хеликобактериоза // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Наука і практика - сімейній медицині”, м.Харків, 19-20 червня 2003р. – С.86-87.
37. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Садовник Е.В. К вопросу о влиянии длительного психоэмоционального стресса на уровень обсеменения слизистой желудка хеликобактерной инфекцией у преподавателей, страдающих хроническим гастритом типа В // Матеріали Всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів, клінічних ординаторів « Стрес, шок, термінальні стани» -Донецьк, 16-17 жовтня 2003 р. – С.9.
38. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Садовник Е.В. К вопросу о степени обсеменения слизистой желудка хеликобактерной инфекцией у женщин, страдающих хроническим гастритом типа В, в период менопаузы // Матеріали науково-практична конференція з міжнародною участю “Менопауза: гормони і мозок, психіка і соматика”. – Івано-Франківськ, 26-27 червня 2003р. – С.3.
39. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Садовник Е.В. Контроль за санацией НР-инфекции как фактор, повышающий эффективность санаторного этапа реабилитации при хроническом гастрите // III республиканский конгресс курортологов и физиотерапевтов « Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии », - Евпатория, 24-25 апреля 2003г.-С.18.
40. Авраменко А.О., Гоженко А.И., Садовник Е.В. Роль концентрації НР-інфекції у формуванні симптому “печії” у хворих на хронічний гастрит типу В

// Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті Л.В. Громашевського “Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб”. – Київ, 2002. – С.302-304.

41. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Смоляков С.Н. Роль НР-инфекции в происхождении синдрома “рикошета” (отмены) у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, получавших лечение  $H_2$  –гистаминовых рецепторов // Медицина сьогодні і завтра. – 2002. - № 1. – С.99-101.

42. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Смоляков С.Н. НР-инфекция как фактор, влияющий на продолжительность жизни // 2-га науково-практична конференція з міжнародною участю “Прискорене старіння та шляхи його профілактики”. – Одеса, 18-19 жовтня 2001 р. – С.185.

43. Авраменко А.О., Гоженко А.И., Чеботарьов О.П. Патолофізіологічне обґрунтування методик лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, асоційованих з НР-інфекцією // семінар “Патолофізіологія гомеостазу”, “Фізіологічний журнал”. – 2002.- Т.48, № 4. – С.115.

44. Авраменко А.О., Гоженко А.И., Чеботарьов О.П., Садовник Є.В. Своєчасне виявлення і лікування хронічного гастриту типу В у батьків як метод профілактики розвитку хронічного гелікобактеріозу у дітей // науково-практична конференція “Профілактика та реабілітація найбільш поширених захворювань у дітей та удосконалення їх диспансеризації”. - Київ, 26-27 листопада 2002 р. - “Педіатрія, акушерство та гінекологія”. – 2003. - № 1. - С.74.

45. Авраменко А.А., Короленко Р.Н. К вопросу о выявлении и степени обсеменения слизистой культи желудка хеликобактерной инфекцией после резекции по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Вісник морської медицини. – 2003. - № 2. – С.4-6.

46. Авраменко А.О., Макулькін Р.Ф., Даниленко А.И. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез виразкової хвороби // “Нові технології у навчальному



процесі, теоретичній та клінічній медицині” (додаток до “Одеського медичного журналу”. – Одеса:Чорномор’я, 1999. – С.133-137.

47. Авраменко А.А., Малицкая Т.С., Колтовская Г.И. Частота встречаемости дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) у детей, страдающих хронической гастродуоденальной патологией // международный симпозиум «Диагностическая и лечебная эндоскопия». – Гурзуф, 24-27 сентября 1998 г. – С.13-14.

48. Авраменко А.А., Немировская Э.С., Короленко Р.Н. Выявляемость патологии желудочно-кишечного тракта у детей и подростков при комплексном обследовании // Научный практический симпозиум с международным участием «Медицинская реабилитация в педиатрии», - Евпатория, 10-11 сентября 2003 г.- С.27-28.

49. Авраменко А.А., Немировская Э.С., Короленко Р.Н. Хронический гастрит типа В как фактор, способствующий развитию вирусного гепатита А // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии». Харьков,11-12 марта 2003г. – С.13-15.

50. Авраменко А.А., Немировская Э.С., Марченко Е.В. Влияние комбинированного лечения на изменение уровня *H.pylori* и классов иммуноглобулинов у больных язвенной болезнью 12-ти перстной кишки // 5-ый международный семинар «Обеспечение качества в лабораторной медицине». – Снегири (Россия),3-6 марта 1998 г. – С. 11.

51. Авраменко А.А., Садовник Е.В. К вопросу о необходимости тестирования на НР-инфекцию юношей призывного возраста //Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні проблеми організації медичного забезпечення дітей та підлітків”. – Харків,27-28 листопада 2002р.- С.25-26.

52. Авраменко А.А., Чеботарёв А.П. Атрофия слизистой антрального отдела желудка как следствие применения омепразола // Матеріали науково-

практичної конференції “Нове в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань органів травлення”, м.Київ, 10-12 вересня 2003р. (збірка “Злоякісні новоутворення” (вип. 6). - С.8-9.

53. Авраменко А.А., Чеботарёв А.П. К вопросу о частоте выявления и уровне обсеменения слизистой желудка хеликобактерной инфекцией у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих язвенной болезнью 12-ти перстной кишки //международный симпозиум «Диагностическая и лечебная эндоскопия». – Гурзуф, 24-27 сентября 1998 г. – С.12-13.

54. Авраменко А.О., Чеботарёв О.П. Механізми взаємозв'язку обсіменіння слизової гастродуоденальної зони НР-інфекцією і рівня кислотності шлункового соку у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // Вісник морської медицини. – 2000. - № 1. – С.60-63.

55. Авраменко А.А., Чеботарёв А.П. О целесообразности проведения рН-метрии и фиброгастродуоденоскопии в один день // международный симпозиум «Диагностическая и лечебная эндоскопия». – Гурзуф, 24-27 сентября 1998 г. – С.15-16.

56. Авраменко А.А., Чеботарёв А.П., Немировская Э.С. Частота выявления НР-инфекции у больных с хронической гастродуоденальной патологией // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2000. - № 2. – С.36.

57. Авраменко А.А., Чеботарёв А.П., Смоляков С.Н. К вопросу о степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией при язвенной болезни 12-ти перстной кишки, осложнённой кровотечением // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. - 2001. - № 1. – С.35-36.

58. Алексеева А.В., Муравьёв Ю.В. Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер.архив. – 2000. - № 5. – С.25-28.

59. Андерсен Л.П. Новые виды рода Helicobacter у человека //Рос. журнал гаст-

роэнт., гепатол., колопрокт-гии. – 2003. – Т.ХІІІ, № 2. – С.81-84.

60. Анпалова Н.А., Лапин И.П. Сравнение депрессивных состояний у больных сердечно-сосудистыми и желудочно-кишечными заболеваниями. В кн.: Смулевич А.Б. (ред.) Депрессия и коморбидные расстройства. М.;1997. 274-275.

61. Арабидзе Г.Г., Задионченко В.С., Карпов Ю.А. и др. Медикаментозное лечение гипертонической болезни: обоснование выбора препаратов. (Круглый стол). Кардиология 1999; 3: 86-95.

62. Артамонов В.Е., Машаров А.А., Городецкий В.В., Верткин А.Л. Переносимость и безопасность антихеликобактерных препаратов при лечении язвенной болезни // Клин.медицина. – 2001. - № 2. – С.53-57.

63. Аруин Л.И. Helicobacter ( Campylobacter) pylori в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни // Архив патологии. – 1990. – Т. 52.,№ 10. – С.3-8.

64. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита // Рос.журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. - № 3. – С.82-85.

65. Аруин Л.И. Helicobacter pylori в этиологии и патогенезе язвенной болезни// Материалы 7-й сес. Рос.группы по изучению Helicobacter pylori. – Нижний Новгород, 1998. – С.6-11.

66. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Рос. журнал. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т.8,№ 2. – С.6-11.

67. Аруин Л.И. Helicobacter pylori и рак желудка . Рос. Журн. гастроэнтерол., гепатол.,колопроктол. 1999; 8 (1): 72-78.

68. Аруин Л.И. Helicobacter pylori и хронизация гастродуоденальных язв. М.: Р-Мастер; 1999. 39-42.

69. Аруин Л.И. Helicobacter pylori и хронизация гастродуоденальных язв // Клин.медицина. – 2000. - № 3. – С.60-64.

70. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. – Амстердам, 1993. – 362с.

71. Аруин Л.И., Исаков В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и *Helicobacter pylori* // Клин.медицина. – 2000. - № 10. – С.62-68.
72. Арутюнян В.М., Григорян Э.Г., Мкртчян В.А., Гаспарян А.А. Патогенетическое обоснование иммунофармакотерапии при хроническом гастрите и язвенной болезни // Клин.медицина. – 2000. - № 2. – С.52-54.
73. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Иммуотропные свойства эпифизарного мелатонина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т.65, № 35. – С.73-80.
74. Асинова М.І. Хронічні гастрити і медикаментозна терапія // Журнал практичного лікаря. – 2000. - № 3. – С.22-23.
75. Бабак О.Я. Лечение больных язвенной болезнью с нарушением моторно-эвакуаторной функции пищеварительного канала // Врач.дело. – 2000. - № 2. – С.62-66.
76. Бабак М.О. Некоторые маркеры ДВС-синдрома у больных с дуоденальными пептическими язвами, осложнёнными кровотечением // Врач.практика. – 2001. - № 3. – С. 20-22.
77. Бабак О.Я., Фадеенко Б.Д. *Helicobacter pylori*: досягнення, проблеми, стратегія боротьби на Україні. – К., вид АМН., 1997. – 42 с.
78. Бабак О.Я., Фадеенко Б.Д., Соломенцева Т.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // Клин. антибиотикотерапия. – 1999. - № 2. – С.29-31.
79. Бабин В.И., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микробиота // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. - № 6. – Т. V I I I. – С. 76-82.
80. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии // Педиатрия. – 2002. - № 3. – С.12-18.

81. Батрак Н.И., Новицкий В.В., Салата А.Э. Опыт лабораторной диагностики пилорического хеликобактериоза // Воен.-мед.журнал. – 1993. - № 5. – С.43-44.
82. Бачев И.И. Риск осложнения гастродуоденальной язвы острым кровотечением // Тер.архив. – 1991. - № 2. – С.12-13.
83. Бейер Л.В., Дорофейчук В.Г., Толкачёва Н.И. Факторы местного иммунитета гастродуоденальной системы и кишечника у здоровых детей // Педиатрия. – 1993. - № 1. – С.
84. Белобородова Э.И., Корнетов Н.А., Орлова Л.А., Солодовник А.Г. Психофизиологические аспекты язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста // Клин.медицина. – 2002. - № 7. – С.36-38.
85. Белобородова Э.И., Писаренко И.В., Дорохова Т.А. Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в зависимости от типа личности и эффективность дифференцированной психотропной терапии // Тер.архив. – 2002. - № 8. – С.60-64.
86. Белоусов Ю.В. Функциональные секреторно-двигательные заболевания желудка (функциональная диспепсия) у детей: вопросы дефиниции // Врачебная практика. – 2001. - № 3. – С.4-8.
87. Бертола М.А. Нр: эпидемиология, микробиология, патогенность // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1994. - № 1. – С. 102-107.
88. Бойко В.В. Некоторые аспекты хирургической доктрины при язвенной болезни желудка // Клініч. хірургія. – 2001. - №6. – С.19-24.
89. Бордин Д.С., Мазур Е.С., Беляева Г.С. Жалобы как отражение психического статуса больных при рецидиве язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Тер.архив. – 2000. - № 2. – С.15-16.
90. Булгаков С.А. Лосек ( омепразол) – новое лекарственное средство для лечения язвенной болезни и гиперацидных состояний // Клин.медицина. – 1995. - № 5. – С.11-16.

91. Булгаков Г.А., Дивилин В.Я., Страдымов А.А. и др. Хирургическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста // Хирургия. – 2002. - № 11. – С.24-26.
92. Булгаков Г.А., Кубышкин В.А. Современные проблемы хирургического лечения неосложнённой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2001. - № 5. – С.31-35.
93. Бутов М.А., Луняков А.С., Кузнецов П.С. и др. Синдром дезадаптации у больных язвенной болезнью. Лечащий врач 1998; 1: 100-101.
94. Варламова Т.М. Гастроинтестинальные гормоны в норме и при беременности // Тер. архив. – 1996. - № 2. – С.72-75.
95. Вдовиченко В.І., Данилейченко В.В., Федечко Й.М. та ін. Кларитроміцин у сучасних схемах ерадикації хелікобактерної інфекції у хворих на виразкову хворобу // Врач.дело. – 2001. - № 1. – С.109-111.
96. Велигоцкий Н.Н., Трушин А.С., Тимченко К.Т. Современные аспекты оценки защитных систем желудка при рецидиве язвенной болезни // Клін.хірургія. – 1996. - № 2-3. – С.15.
97. Вертелкин В.А., Голофеевский В.Ю., Стефанюк Н.Ф. Криогенный способ формирования экспериментальной язвы желудка // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 1987. - № 2. – С.77-78.
98. Веркин А.Л., Артманов В.Е., Багатурия И.Ф. и др. Дисбактериоз кишечника как побочный эффект антихеликобактерной терапии и новый способ его коррекции // Мед.карточка МИРа. – 1998. - № 10. – С.26-27.
99. Верткин А.Л., Артамонов В.Е., Городецкий В.В. Антихеликобактерная терапия и её нежелательные эффекты // Междунар.мед.журнал. – 2000. - №2. – С.28-30.
100. Верткин А.Л., Машарова А.А. Лечение язвенной болезни в современной клинике // Лечащий врач. – 2000. - № 8. – С.14-19.

101. Викторов А.Н., Передерий В.Г., Щербак А.В. Поражение пищеварительного канала в результате приёма лекарственных средств // Врач.дело. – 1991. - № 10. – С. 9-16.
102. Винокур В.А. Психосоматический анализ гетерогенности пограничной артериальной гипертензии. В кн.: Первый Конгресс Ассоциации кардиологов стран СНГ. М.: Медиа сфера; 1997. 149.
103. Волков В.С., Колесникова И.Ю. Соматопсиховегетативные нарушения при язвенной болезни // Клини.медицина. – 2001. - № 10. – С.30-32.
104. Воробьёв А.А., Анджапаридзе О.Г., Дроздов С.Г. и др. Научные основы борьбы с инфекционными заболеваниями // Вестник РАМН. – 1995. - № 8. – С.40-44.
105. Ганжий В.В. Тактика хирурга при гастродуоденальном кровотечении // Клініч.хірургія. – 2002. - № 8. – С.33-36.
106. Гарганеева Н.П. Противоязвенная психофармакологическая терапия в аспекте междисциплинарного подхода к лечению коморбидных нарушений. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999; 8: 142.
107. Гоженко А.І., Авраменко А.О. Вплив стадії розвитку хронічного гастриту типу В на ефективність блокувачів “протонної помпи” // Буковинський медичний вісник. – 2002. - № 3. – С.33-34.
108. Гоженко А.І., Авраменко А.О. До питання про взаємовідношення НР-інфекції та кислотно-пептичного чинника при різних стадіях і періодах виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Буковинський медичний вісник. – 2003. - №2. – С. 43-48.
109. Гоженко А.И., Авраменко А.А., Садовник Е.К. Роль НР-инфекции в этиологии язвенной болезни // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2002. - № 3. – С.138-140.

110. Гоженко А.І., Авраменко А.О., Садовник Є.В., Чеботарьов О.П. Роль артеріальної гіпертензії у формуванні кровотеч з ерозивних уражень слизової цибулини дванадцятипалої кишки у хворих на хронічний гастрит типу В (матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування”. – Івано-Франківськ, 6 лютого, 2003 р.)// Галицький лікарський вісник. – 2003. - № 1. - С.48-49.
111. Гоженко А.И., Авраменко А.А., Смоляков С.Н. Особенности этиологии и патогенеза экспериментальных иммобилизационных язв у крыс // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И.Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2001. – Т.137, часть 3. – С.17-21.
112. Головач И.Ю. Влияние противоязвенной терапии при гастродуоденальной патологии на состояние сердечно-сосудистой системы. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1996; 4: 26.
113. Гомазков О.А. Фундаментальные и прикладные проблемы современного исследования регуляторных пептидов // Вестник РАМН. – 1995. - № 2. – С.10-12.
114. Гомоляко І.В., Бурій О.Н., Рижій Л.М. та ін. Особливості ерадикації *Helicobacter pylori* при потрійній терапії // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2001. - № 2. – С. 40-42.
115. Гончар М.Г., Нейко В.Є., Кучірка Я.М. Сучасні аспекти етіопатогенезу виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.10, № 3. – С.116-119.
116. Горизонтова М.П., Комиссарова Н.В., Чернух А.М. Участие калликреин – кининовой системы в нарушении микроциркуляции при иммобилизационном стрессе // Патолог.физиология и эксперим.терапия. – 1982. - № 1. – С.7-10.



117. Губергриц Н.Б., Остроухова И.Н. *Helicobacter pylori* при хроническом рецидивирующем панкреатите: патогенетические, клинические, лабораторно-инструментальные и терапевтические аспекты // Фармакология. – 2001. - № 1. – С.50-59.
118. Гуськова Т.А., Пушкина Т.В., Радкевич Т.П. Возможности развития дисбактериоза при использовании лекарственных средств различных фармакологических групп // Хим.-фарм.журн. – 1997. - № 7. – С.10-11.
119. Гребенев А.Л., Большакова Т.Д., Шептулин А.А. и др. Некоторые клинические аспекты сочетания язвенной и гипертонической болезни. Сов. мед. 1983; 10: 12-18.
120. Гребенев А.Л., Нечаев В.М. Эзофагит // Руководство по гастроэнтерологии. Т.1./ Под ред. Ф.И. Комарова и др. – М., 1995. – С.167-203.
121. Григорьев П.Я., Гриценко И.И., Яковенко Э.П., Сиротенко А.С. Диагностика и лечение хронических болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Днепропетровск: Цко ИМА-пресс, 1995. – 190 с.
122. Григорьев П.Я., Исаков В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни // Вестник АМН СССР. – 1990. - № 3. – С.60-63.
123. Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. и др. Причины возникновения и тактика лечения послеоперационных рецидивов язвенной болезни // Клин.медицина. – 1990. - № 1. – С.136-144.
124. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. М.: Медицина, 1996. – 515 с.
125. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. и др. Тридцатилетний опыт лечения больных язвенной болезнью // Клин.медицина. – 1999. - № 9. – С.45-50.
126. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Таланова Е.В. Эффективность семидневного комбинированного курса эрадикационной геликобактерной

терапии у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом // Клиническая медицина. – 2001. - № 6. – С.41-44.

127. Гринберг А.А., Шаповальянц С.Г., Мударисов Р.Р. Видеолапароскопическое ушивание перфоративных дуоденальных язв // Хирургия. – 2000. - № 5. – С.4-6.

128. Гриневич В.Б., Мелкумов С.П., Успенский Ю.П. Факторы риска осложнений язвенной болезни перфорацией. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1995; 3: 69.

129. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. Эрозивные состояния гастродуоденальной области. Рус.мед.журн. 1998; 3: 149-153.

130. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Ласый В.П. и др. Кислотозависимые заболевания органов пищеварения, ассоциированные с метаболическим синдромом. Гедеон Рихтер в СНГ 2001; 1: 34-66.

131. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Шабанова Г.Ж. Особенности язвенной болезни, не связанной с *Helicobacter pylori* // Тер.архив. – 2002. - № 2. – С.24-27.

132. Грубнік В.В., Грубнік Ю.В., Четверіков С.Г., Мельниченко Ю.А. Новий підхід до лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // “Нові технології у навчальному процесі, теоретичній та клінічній медицині (додаток до “Одеського медичного журналу”). – 1999. – С.245-246.

133. Гурин Н.Н., Логунов К.В. Проблемы современной хирургии язвенной болезни желудка // Вестн. хирургии. – 1997. – Т.156, № 3. – С.101-105.

134. Гурин Н.Н., Логунов К.В. Медикаментозные язвы желудка – взгляды последних лет // Тер.архив. – 1998. - № 8. – С.84-86.

135. Данилаш М.М. Хронічний гастродуоденіт у хворих, які зазнали дії іонізуючого випромінювання // Врач.дело. – 2002. - № 3-4. – С.22-24.

136. Дегтярёва И.И., Харченко Н.В. Язвенная болезнь. – К.: Здоров'я, 1996. – 330 с.
137. Демидов В.М. Роль нейропептидов у патологии органов травного тракту на прикладі виразкової хвороби // Досягнення біології та медицини. – 2003. - № 1. – С.96-104.
138. Дзедман М.І., Свінціцький А.С.,Зубрицький О.С. Динаміка загальноадаптивних реакцій організму при лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у військових постійного складу // Врач.дело. – 2001. - № 4. – С.182-185.
139. Домарадский И.В., Исаков В.А. Helicobacter pylori и его роль в патологии // Журнал микробиол.,эпидемиол. и иммунологии. – 2000. - № 4. – С.113-117.
140. Дударь Л.В. Микрофлора слизистой оболочки желудка и её роль в развитии рецидивов язвенной болезни // Врач.дело. – 1995. - № 1-2. – С.116-117.
141. Жерлов Г.К., Кошель А.П., Гибадулин Н.В. и др. Выбор хирургической тактики при гастродуоденальных язвенных кровотечениях // Вестник хирургии. – 2001. - № 2. – С.18-21.
142. Жерлов Г.К., Кудряков Л.А., Кошель А.П. и др. Способ селективной проксимальной ваготомии // Хирургия. – 2003. - № 6. – С.42-46.
143. Жерлов Г.К., Рудая Н.С., Радзивил Т.Т. и др. Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, Helicobacter pylori и секреторный иммуноглобулин А до и после операции // Клини.медицина. – 2001. - № 1. – С.55-57.
144. Завадяк М.И. О связи язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и гастродуоденита с хронической стафилококковой инфекцией // Врач.дело. – 1993. - № 5-6. – С.65-69.
145. Задионченко В.С., Хруленко С.Б. Антигипертензивная терапия у больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска. Клини. фармакол. и тер. 2001; 10: 28-32.

146. Зайцев В.Г., Бойко В.В., Пеев Б.И. Выбор способа хирургического вмешательства у больных с кровоточащей пилоробульбарной язвой с учётом хеликобактериоза желудка // Клін.хірургія. – 1995. - № 9-10. – С.10-12.
147. Зайцев В.Г., Бойко В.В., Тарабан И.А. и др. Влияние ваготомии на кровотоки в поджелудочной железе при хирургическом лечении кровоточащей гастродуоденальной язвы // Клініч. хірургія. – 2001. - № 1. – С.5-8.
148. Закомерный А.Г., Паламарчук С.И., Бородачёв С.М. Распространённость язвенной болезни у детей // Здоровоохранение Рос.федерации. – 1992. - № 9. – С.15-16.
149. Запрудин А.М. Кровотечения у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Педиатрия. – 1997. - № 1. – С.14-19.
150. Зверков И.В., Минушкин О.Н., Соколов Л.К., Масловский Л.В. Уровни гастрин и соматостатина в крови, гастродуоденальные гастриновые и соматостатиновые клетки при дифференцированном лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клин.медицина. – 1994. - № 5. – С.54-57.
151. Зиматкин С.М., Угляница К.Н. Влияние ретаболила на заживление ацетатной язвы 12-ти перстной кишки и пострезекционной раны желудка у крыс // Язвенная болезнь. Клинические и экспериментальные исследования: сб.науч. труд. – Гродно, 1983. – С.33-39.
152. Зокиров Н.З. Роль *Helicobacter pylori* в гастродуоденальной патологии детского возраста // Педиатрия. – 1998. - № 1. – С.76-82.
153. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Н. Лечение язвенной болезни: новый век – новые достижения – новые вопросы // Болезни органов пищеварения. – 2002. – Т.4, №1. – С.20-24.
154. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Н., Баранская Е.К. и др.( под общей редакцией Ивашкина В.Т.) Рациональная фармакотерапия заболеваний органов

пищеварения: Руководство для практикующих врачей – М.: Литтерра, 2003. – 1046 с.

155. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии.- Москва, 1999. – 255 с.

156. Ивашкин В.Т., Мисник Л.И. MALT-система и узелковая лимфоидная гиперплазия тонкой кишки // Рос.журн.гастроэнтерол. – 1998. – Т.8, № 5, прил. 5. – А 262.

157. Ивашкин В.Т., Положенцев С.Д., Султанов В.К. О патогенной роли *Helicobacter pylori* // Тер.архив. – 1993. - №2. – С.11-13.

158. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста. Рус. мед. журн. 1999; 16: 769-771.

159. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макарьянц М.Л. Ненаркотические анальгетики и поражения желудочно-кишечного тракта: факторы риска, лечения, профилактика // Клин.медицина. – 2001. - № 3. – С.4-7.

160. Изачик Ю.А., Корсунский А.А., Миху И.Я. Дисбактериоз кишечника. Мед. помощь 1993; 2: 58-60.

161. Ильченко А.А., Смотровая И.А., Жуховский В.Г. Выявление пилорических кампилобактеров // Сов.медицина. – 1990. - № 4. – С.19-23.

162. Інструкція для медичного застосування препарату “Корзолекс плюс” (Korsolex plus) // Наказ Міністерства охорони здоров’я України № 125 від 30.03.01.

163. Исаков В.А. Де-Нол (коллоидный субцитрат висмута): перспективы применения при заболеваниях, ассоциированных с *H.pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. - № 2 (прилож.10). – С.32-35.

164. Исаков В.А. Современная антихеликобактерная терапия // Клин.фармакол. и терапия. – 2002. - № 1. – С.14-22.
165. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 411 с.
166. Исаков В.А., Иваников И.О. Фармакоэкономика при заболеваниях, связанных с инфицированием *Helicobacter pylori*. Тер.архив 2000; 2: 61-63.
167. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. - № 2. – С.6-11.
168. Калинин А.В. Почему Де-Нол остаётся в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*? // Материалы сателлитного симпозиума «Препарат Де-Нол в современной практике гастроэнтеролога и врача-интерниста». – Москва, 24 октября 2000г. – С.4-9.
169. Калинин А.В. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и пути её преодоления. Место Де-нола в современных схемах эрадикационной терапии // Тер.архив. – 2001. - № 8. – С.73-75.
170. Камарчук Л.В. // Охрана здоровья детей и подростков: Респ. Межвед. Сб. – К., 1994. – Вып. 24. – С. 108-111.
171. Канищев П.А., Беспалова Е.В., Самойлова В.Я. Частота выявления *Samruobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка // Врач.дело. – 1990. - № 5. – С.14-15.
172. Каратаев А.Е., Муравьев Ю.В. Омепразол и мизопростол при НПВП-индуцированных гастропатиях: сравнительная эффективность короткого курса лечения // Клин.медицина. – 2001. - № 5. – С.48-50.
173. Каратаев А.Е., Наносова В.А. Распространённость, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами // Росс.журнал гастроэнт., гепатол., колопрокт. – 2000. - № 4. – С.34-39.

174. Каратаев А.Е., Наносова В.А., Муравьев Ю.В. Оценка влияния глюкокортикостероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта у больных с ревматическими заболеваниями // Тер.архив. – 1999. - № 2. – С.26-30.
175. Кириллов В.А., Дронова О.Б., Бухарин О.В. Факторы персистенции *Helicobacter pylori* // Журнал микроб., эпидемиол. и иммунологии. – 2003. - № 4. – С.8-11.
176. Кишкун А.А. Современные методы диагностики и оценки эффективности лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - № 8. – С.41-46.
177. Климанская Н.В., Орловский В.Ф. Взаимосвязь сократительной функции жёлчного пузыря, морфологического состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и её обсеменённости *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Врач.дело. – 1998. - № 8. – С.79-83.
178. Клименко Е.Ф. Характеристика психовегетативного состояния больных с хроническими сочетанными заболеваниями органов пищеварения // Врач.дело. – 1997. - № 1. – С.54-58.
179. Кляритская И.Л. Эффективность тройной терапии на основе коллоидного субцитрата висмута у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, инфицированных *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія. – 2003. - № 2. – С.68-70.
180. Ковалёва Н.Б., Гулина Е.В., Герасимов В.Б. и др. Возможности антихеликобактерной терапии в лечении воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, а также профилактике опухолевых изменений в желудке // Педиатрия. – 2002. - № 2 (приложение). – С.55-59.

181. Кокуева О.В., Усова О.А., Санджива К. и др. Принципы ранней диагностики хронического панкреатита, сочетанного с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Рос.журн.гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1999, 9 (5): 77.
182. Кокуева О.В., Цымбалюк Ю.М., Новоселя Н.В. Особенности ультразвуковой картины при хроническом панкреатите в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клин.медицина. – 2001. - № 7. – С.57-60.
183. Колесник П.О., Чопей І.В. Сучасні аспекти проблеми сімейного гелікобактеріозу // Науковий вісник УжДУ. – 1999. - № 7. – С.142-144.
184. Комаров Ф.И., Галкин В.А., Иванов А.И., Максимов В.А. Сочетанные заболевания органов дуоденохоледохопанкреатической зоны. – М.: Медицина, 1995. – 360 с.
185. Комаров Н.В., Маслагин А.С., Комаров Р.Н. Хирургическое лечение больных с осложнениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях районной больницы // Вестник хирургии. – 2001. - № 2. – С.104-106.
186. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. и др. Продукция мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в различные стадии течения заболевания // Клин.медицина. – 1998. - № 3. – С.15-18.
187. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Генералов И.И. и др. Некоторые факты, определяющие степень выраженности изменений при вторичном хроническом дуодените // Вопросы клинической медицины и фармации. – Витебск,1997. – С.52-54.



188. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Козлов Л.М., Янченко Т.А. Этиология, патогенез, классификация, клиника и диагностика дуоденита // Клиническая медицина. – 1998. – Т.76, № 4. – С.12-16.
189. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В. и др. Хронический дуоденит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori* // Теоретические и практические аспекты медицины. – Витебск, 1998. – С.43-47.
190. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Титов Л.П. Современные представления о *Helicobacter pylori* // Медицинские новости. – 1998. - №7. – С.15-20.
191. Корниенко Е.А., Нажиганов О.Н. Синдром желудочной диспепсии у детей. Педиатрия 2002; 3: 21-26.
192. Короткий В.М., Колосович І.В. Фармакотерапевтичні аспекти раннього післяопераційного періоду у хворих з ускладненою гастродуоденальною виразкою // Клініч.хірургія. – 2002. - № 2. – С.15-18.
193. Короткий В.М., Колосович І.В., Шкурко Б.Б. *Helicobacter pylori*: ендоскопічна діагностика, медикаментозна корекція та вплив на результати хірургічного лікування гастродуоденальної виразки // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2001. – Vol.5; 4; 18-21.
194. Коршунов В.М., Ильченко А.А., Дугашева Л.Г. и др. Влияние ципрофлоксацина на микрофлору желудочно-кишечного тракта в эксперименте и клинике. Журн. микробиол. 1991; 5: 14-17.
195. Костинская Н.Е., Галушко Н.А. Применение гомеопатических средств при лечении язвенной болезни // Врач.дело. – 2002. - № 1. – С.117-122.
196. Кочетков А.В., Петляков С.И., Девальд В.В. Состояние моторики желудка, по данным гастроимпедансометрии, после стволовой и комбинированной ваготомии при язве двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии. – 2000. - № 2. – С.21-23.

197. Краснов А.Ф., Мовшович Б.Л. Интернология семейного врача // Тер.архив. – 1998. - № 1. – С.72-73.
198. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний. Клин.медицина. 2000; 1: 56-58.
199. Крылов Н.Н., Кузин М.И. К методике оценки результатов операций на желудке // Хирургия. – 2000. - № 2. – С.17-20.
200. Кудрявцева Л.В. Опыт изучения антибиотикорезистентных Российских штаммов *Helicobacter pylori*. Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Нижний Новгород; 1998: 11-14.
201. Кузнецов А.С., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И. *Helicobacter pylori* – свидетель или виновник ? // Клин.медицина. – 2001. - № 6. – С.68-70.
202. Кузин М.И. Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2001. - № 1. – С.27-32.
203. Курбанов Ф.С., Домрачёв С.А., Асадов С.А. и др. Хирургическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии. – 2001. – Т.160, № 4. – С.17-21.
204. Курыгин А.А., Скрябин О.И. Острые кровотечения пищеварительного тракта: Метод.пособие. – СПб.: ВМедА, 1998. – С.22-26.
205. Кутяков М.Г., Хребтов В.А., Аймагамбетов М.Ж. Селективная проксимальная ваготомия с иссечением язвы двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2000. - № 4. – С.9-12.
206. Лабезник Л.Б., Дроздов В.Н. Генез полиморбидности. Клин. геронтол. 2001; 1-2: 3-5.
207. Лапина Т.Л. Российские рекомендации по диагностике и лечению *Helicobacter pylori*. В кн.: Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. (ред) *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М.: 1999. 161-174.

208. Ласый В.П., Гриневич В.Б., Абрамян Л.Л., Резвая С.П. Клинико-инструментальные и лабораторные критерии особенностей тканевого метаболизма у больных с язвенной болезнью и хроническим гастродуоденитом. Гастробюллетень 2001; 2-3: 48.
209. Лесков В.П., Затевахин И.И. Иммунологическое сопровождение хирургических больных. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001; 4: 50-52.
210. Леськів Б.Б., Фомін П.Д., Шепетько Є.М. Комплексна реабілітація хворих, оперованих з приводу ускладненої виразкової хвороби // Врач.дело. – 2001. - № 5-6. – С.83-85.
211. Лизогуб Г.В., Гуцал Г.П., Бондарчук А.Н. Состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с хеликобактерной инфекцией. Врач.дело. 2002; 2: 37-39.
212. Лобенко А.А., Васильев В.А. Эффективность ранней диагностики заболеваний пищеварительного канала у лиц лётно-подъёмного состава // Врач.дело. – 1998. - № 2. – С.153-155.
213. Лобенко А.А., Гоженко А.И., Кохно Ю.С. Скорость заживления язвенного дефекта луковицы двенадцатиперстной кишки в зависимости от локализации // Врач.дело. – 1996. - № 10-12. – С.117-119.
214. Логинов А.С., Арбузова В.Г., Амиров Н.Ш. и др. Гормональные особенности патогенеза язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Тер.архив. – 1995. - № 10. – С.19-23.
215. Логинов А.С., Аруин Л.И., Ильченко А.А. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori*. Новые аспекты патогенетической терапии. – М.: Медицина, 1993. - 230с.

216. Логинов А.С., Аруин Л.И., Смотрова И.А. Значение *Campylobacter pylori* в этиологии гастрита и язвенной болезни // Клиническая медицина. – 1987. - № 8. – С.20-25.
217. Логинов А.С., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. и др. Хроническая абдоминальная ишемия, клинико-диагностические возможности и тактика лечения. Тер. архив. 2000; 2: 36-40.
218. Логинов А.С., Зверков И.В., Кондрашова З.Д. Лечение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки синтетическим аналогом простагландина E2 (энпростилом) // Тер. архив. – 1992. - № 8. – С.77-79.
219. Логинов А.С., Решетняк В.И., Мукамолова Г.В. О возможности пребывания *Helicobacter pylori* в покоящемся состоянии в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью после лечения // Тер. архив. – 1999. - № 2. – С.13-16.
220. Ломов С.Ю. Современные представления о гастрите, вызванном *Helicobacter pylori* // Врач. дело. – 1997. - № 5. – С.3-8.
221. Ломов С.Ю. Роль факторов патогенности в механизме хеликобактерных поражений желудка // Журн. микробиол. – 1997. - № 6. – С.108-111.
222. Лохвицкий С.В., Прошин А.В., Тургунов Е.М. Хирургическая профилактика пострезекционного рефлюкс-гастрита // Хирургия. – 2001. - № 4. – С.22-26.
223. Лубянский В.Г., Насонов С.В. Острый панкреатит после резекции желудка по поводу низкой дуоденальной язвы // Хирургия. – 2001. - № 3. – С.8-11.
224. Лупальцов В.И. Лечение больных с перфоративной гастродуоденальной язвой // Клініч. хірургія. – 2002. - № 10. – С.5-7.
225. Лупальцов В.И., Хаджиев О.Ч. Влияние хирургического вмешательства на реактивность организма больных с перфоративной гастродуоденальной язвой // Клініч. хірургія. – 2001. - № 6. – С.25-28.

226. Мавлянов А.Р., Каримов Х.Я., Аталиев А.Е. Состояние тонуса вегетативной нервной системы у больных с осложнённой гастродуоденальной язвой // Хирургия. – 2000. - № 7. – С.34-36.
227. Маев И.В., Вьючникова Е.С., Лебедев Е.Г. и др. Опыт применения препарата Лосек (омепразол) в гастроэнтерологии // Тер.архив. – 2001. - №7. – С.79-82.
228. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии // Клин.медицина. – 2002. - № 4. – С.7-12.
229. Маев И.В., Самсонов А.А., Воробьёва Л.П. и др. Секреторная, моторная функции желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденогастральный рефлюкс у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клин.медицина. – 2000. - № 6. – С.39-42.
230. Маев И.В., Самсонов А.А., Подгорбунских Е.И., Вьючнова Е.С. Опыт использования коллоидного субцитрата висмута в современной эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori* // Педиатрия. – 2002. - № 2 (приложение). – С.76-80.
231. Мазурин А.В., Филин В.А., Цветкова Л.Н. Особенности геликобактер-ассоциированной патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей и современные подходы к её лечению // Педиатрия. – 1996. - № 2. – С.42-45.
232. Малеев В.В. Новые и возвращающиеся инфекции // Тер.архив. – 2000. - №11. – С.5-9.
233. Малеев В.В. Проблемы и перспективы патогенетической терапии инфекционных болезней // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. - № 3. – С.4-8.
234. Малов Ю.С. Влияние некоторых противоязвенных препаратов на гуморальный иммунитет // Клин. медицина. – 1991. - № 10. – 71-73.

235. Малов Ю.С., Куликов А.Н. Дефицит бикарбонатов и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки // Тер.архив. – 1998. - № 2. – С.28-32.
236. Малов Ю.С., Куликов А.Н., Ивашкина Т.Г. Взаимосвязь кислотно-основного состояния организма с желудочной секрецией гидрокарбонатных ионов у больных язвенной болезнью // Тер.архив. – 2001. - № 2. – С.6-10.
237. Маркова Г.А., Бошнаков Р.Х., Петров П.К. и др. Применение полимеразной цепной реакции для идентификации *Helicobacter pylori* в клиническом материале // Молекулярная генетика. – 1994. - № 1. – С.10-15.
238. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие по фармакотерапии для врачей). – Харьков: Торсинг, 1997. – Т.2. – 427 с.
239. Маянский А.Н., Салина Е.В., Абаджиди М.А. и др. Адгезивные реакции буккальных эпителиоцитов на *Candida albicans* с бронхиальной астмой и гастродуоденитом // Педиатрия. – 2002. - № 3. – С.41-43.
240. Медведев В.Н., Ивкова И.А., Инберг Л.М., Овечкина Л.В. Ингибиторы АПФ в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн.: VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М.; 1999.202.
241. Медведев В.Н., Кнышов Ю.Ф., Орловский В.Ф. Взаимосвязь пилорических хеликобактерий с активностью антрального гастрита, гастродуоденита // Клинич.медицина. – 1991. - № 10. – С.67-70.
242. Милица Н.Н., Мартіновский Ю.И., Постоленко Н.Д. и др. Контаминация хеликобактер пилори у больных с перфоративной язвой // Запорожский мед.журнал. – 2002. - № 5. – С.23-24.
243. Минаев В.И., Несвижный Ю.В., Воробьёв А.А. и др. Проблемы диагностики *H. pylori* при гастродуоденальных заболеваниях: Материал 6-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Омск 1997; 20-21 мая: 10-18.

244. Минушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. и др. О взаимосвязи гиперпластических процессов в слизистой оболочке желудка и хеликобактерной инфекции ( по данным поликлинического центра )// Тер.архив. – 2002. - № 1. – С.37-40.
245. Минушкин О.Н., Васильева Н.Ю., Кудрявцева Л.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, выявленная впервые // Тер.архив. – 1998. – Т.70, № 1. – С.41-46.
246. Мирошников Б.И., Чечурин Н.С. Язвенное гастродуоденальное кровотечение у больных с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями // Вестник хирургии. – 2000. - № 1. – С.106-109.
247. Митрохина Т.В., Фитилёв С.Б., Графская Н.Д. Роль *Helicobacter pylori* в возникновении рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии // Хирургия. – 1996. - № 2. – С.39-42.
248. Міщук В.Г., Нейко Є.М. Ентероінсулярні гормони при хронічному гастриті з секреторною недостатністю // Врач. дело. – 1995. - № 1-2. – С.59-62.
249. Моисеев В., Кобалава Ж., Котовская Ю., Мильто А. Метаболические нарушения при артериальной гипертонии. Врач 2001; 7: 15-19.
250. Мороз Г.З. *Helicobacter pylori* – ассоциированная патология желудка и двенадцатиперстной кишки // Лікування та діагностика. – 1999-2000. - №4-1. – С.35-39.
251. Морозов И.А. Выбор гастроэнтеролога: ингибиторы протонного насоса или блокаторы  $H_2$  –гистаминовых рецепторов при лечении язвенной болезни // Клин.медицина. – 2001. - № 5. – С.68-71.
252. Морозов И.А., Храмов А.В. Изменение морфо-функциональных свойств париетальных клеток желудка при активации секреторной деятельности. Физиол. журн. СССР 1979; 65 (3): 456-461.

253. Москаленко В.В. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных с язвой желудка различной локализации // Врач.дело. – 2002. - № 7. – С.25-28.
254. Муравьёв Ю.В. Как же отражать в диагнозе обнаруживаемые эндоскопически повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, возникшие в период применения нестероидных противовоспалительных препаратов // Клин.медицина. – 2000. - № 11. – С.61-63.
255. Мухин Н.А. О современной этиологии внутренних болезней // Росс.мед. журнал. – 2000. - № 1. – С.3-6.
256. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть I) // Клин.медицина. – 2000. - № 3. – С.4-10.
257. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Гастропатия, связанная с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть II) // Клин.медицина. – 2000. - № 4. – С.4-9.
258. Наумов В.Ф., Шпалинский Г.В., Габдраупова С.Р. и др. Дуоденопилоропластика резецированным желудком при язвенной болезни // Хирургия. – 2000. - № 10. – С.49-55.
259. Никулин А.А., Буданцева С.И. Сравнительная оценка методов воспроизведения экспериментальных язв желудка // Фармакол. и токсикол. – 1973. - № 5. – С.564-567.
260. Новик А.А. Классификация злокачественных лимфом. – СПб.: ЭЛБИ, 2000.
261. Новик А.А., Данилова И.А., Антонова И.В., Денисов Н.Л. Морфоэпидемиологические исследования MALT-лимфом желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. – 1999. – Т.9, № 5, прил. 8. – А 126.



262. Новик А.А., Денисов Н.Л., Данилова И.А., Антонова И.В. Современный алгоритм диагностики и лечения MALT-лимфом желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. – 1999. – Т.9, № 5, прил.8. – А 127.
263. Новик А.А., Денисов Н.Л., Гершанович М.Л. Геликобактериоз и MALT-лимфома желудка. Современные аспекты изучения и решения проблемы // Вопросы онкологии. – 2002. – Т.48, № 3. – С.283-291.
264. Няньковський С.Л., Івахненко О.С. Нові підходи до діагностики, лікування та профілактики хелікобактеріозу у дітей з урахуванням сімейного характеру інфекції // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - № 2 (додаток). – С.2-6.
265. Овсянников В.И. Интеграция нейромедиаторов и гормонов в пищеварительной системе // Вестник РАМН. – 1995. – № 1. – С.33-36.
266. Овчинников В.А., Меньков А.В. Выбор способа хирургического лечения пептических язв оперированного желудка // Хирургия. – 2000. - № 11. – С.15-18.
267. Оганезова И.А., Попов В.В., Казакевич Е.В. и др. Особенности течения язвенной болезни у моряков и рыбаков северного бассейна // Клиническая медицина. – 2001. - № 11. – С.42-44.
268. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения. Рос. кардиол. журн. 2000; 4: 7-11.
269. Окоемов М.Н., Кузин Н.М. Хирургическое лечение язвенных пилородуоденальных стенозов // Хирургия. – 1999. - № 11. – С.61-65.
270. О कोरोков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: в 3-х томах – Минск, 1995. – Т.1. – С.252-253.
271. Омеляновский В.В., Попова Ю.В. Антибиотики в стационаре – проблемы и пути решения // Педиатрия. – 2001. - № 1. – С.52-56.

272. Орзиев З.М. Зависимость частоты рецидивов дуоденальных язв от уровня инфицированности слизистой оболочки желудка *H. pylori* // Клиническая медицина. – 2001. - № 4. – С.35-36.
273. Осипенко М.Ф., Храмов Ю.А., Макарова Т.А. Роль грандаксина в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта // Тер. архив. – 2000. - № 10. – С.23-27.
274. Островский И.М. Роль хеликобактериоза в поражении желудка и двенадцатиперстной кишки // Тер. Архив. – 1998. - № 2. – С.73-76.
275. Панцырев Ю.М., Михалёв А.И., Фёдоров Е.Д. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // Хирургия. – 2000. - № 3. – С.21-25.
276. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. – 2000. - № 11. – С.9-13.
277. Пасиешвили Л.М., Сокруто О.В., Летик И.В. и др. Роль факторов внешней среды в формировании дисрегуляторного синдрома при язвенной болезни, возникшей вследствие действия ионизирующего излучения // Врач. дело. – 2001. - № 5-6. – С.162-163.
278. Пальцев А.И., Кузнецова Е.А. Психосоматические факторы риска развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у мужчин с профессиональным дистрессом. Гастробюллетень 2001; 2-3: 64.
279. Пальцев А.И., Масленникова Т.А. Ульфамид в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Тер. архив. – 1997. - № 2. – С.62-63.
280. Папикян Г.А., Хачатрян Г.С., Багдасарян Э.Г., Григорян Г.А. Компьютерная оценка некоторых признаков язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Клиническая медицина. 1992; 11-12: 46-48.

281. Передерий В.Г. Язвенная болезнь или пептическая язва? – Киев,1997. – 158с.
282. Передерий В.Г., Кляритская И.А., Передерий О.В. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* при тройной терапии пантопрозолом, клацидом и амоксициллином // Укр.медичний часопис. – 2000. - № 2. – С.30-32.
283. Передерий В.Г., Передерий О.В., Ткач С.М. Распространённость *Helicobacter pylori* среди больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны в Киеве // Врач. дело. – 1999. - № 4. – С.62-65.
284. Передерий В.Г., Субботин Ю.В., Цветков А.В. Значение *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни // Врач.дело. – 1991. - № 12. – С.18-23.
285. Передерий В.Г., Ткач С.М. Пептичні виразки гастродуоденальної зони: сучасні уявлення про причини виникнення, діагностику і лікування // Нова медицина. – 2003. - № 6. – С.16-21.
286. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь. Прошлое. Настоящее. Будущее.- Киев,2003. – 256с.
287. Переш Є.Є. Консервативне лікування виразкової гастродуоденальної кровотечі в осіб похилого та старечого віку // Врач.дело. – 1998. - № 7. – С.107-110.
288. Перкин В.М., Рубцов М.А., Рубцова Н.И. Влияние *Helicobacter pylori* на результаты органосохраняющих операций при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 1995. - № 6. – С.23.
289. Перцов С.С. Язвенные поражения желудка у крыс Август и Вистар при остром эмоциональном стрессе // Бюл.эксперим.биологии и медицины. – 1995. - № 11. – С.469-470.
290. Петров В.П. Выбор метода лечения неосложнённой язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. - 2001. - № 7. – С.13-16.

291. Плешков В.Г., Афанасьев В.Н., Овсянкин А.В. Применение фамотидина (квamatела) в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2000. - № 6. – С.48-49.
292. Погромов А.П., Лашкевич А.В. Гипоксический фактор и его значение в формировании гастродуоденальных заболеваний // Клин.медицина. – 1996. - № 1. – С.3-7.
293. Покровский В.И. Инфекционные болезни – угроза здоровью нации // Тер.архив. – 1996. - № 11. – С.5-7.
294. Покровский В.И. Инфекционные болезни наступают // Тер.архив. – 1999. - № 11. – С.5-7.
295. Покровский В.И. Инфекционные болезни: изучая новое – не забывать старое // Тер.архив. – 2001. - № 11. – С.5-6.
296. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Современные представления об инфекционной патологии и основные направления совершенствования стратегии её профилактики // Вестник РАМН. – 2000. - № 1. – С.3-7.
297. Полоус Ю.М., Борщ И.В. Периодическая моторная деятельность желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью после селективной проксимальной ваготомии // Врач.дело. – 1999. - № 5. – С.98-101.
298. Редакционный обзор. Российский журн. гастроэнтерол. гепатол. 1994; 1: 108-110.
299. Редакционный обзор. Роль *H.pylori* и нестероидных противовоспалительных средств в развитии язвенной болезни // Клин.фармакол. и терапия. – 2002. - № 1. – С.6-8.
300. Рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т.8, № 1. – С.105-107.

301. Репин В.Н., Ткаченко И.М., Гудков О.С., Репин М.В. Энтеральное зондовое питание в раннем периоде после операций на желудке и двенадцатиперстной кишке // Хирургия. – 2002. - № 12. – С.21-25.
302. Решетилов Ю.И., Орловский В.Ф., Сурмыло Н.Н. и др. Межпищеварительная моторика жёлчного пузыря у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Врач.дело. – 1997. - № 1. – С.42-44.
303. Решетников О.В., Усов С.А., Курилович С.А. и др. Клинические и морфофункциональные особенности различных типов язвы желудка // Тер.архив. – 1998. - № 2. – С.16-19.
304. Родонежская Е.В., Дегтярёва И.И., Харченко Н.В. Ультраструктурные, гистоморфологические и гистоэнзимологические изменения слизистой оболочки желудка при различных формах хронического гастродуоденита // Врач.дело. – 1996. - № 3-4. – С.56-59.
305. Родонежская О.В., Харченко Н.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на желудочно-кишечный тракт // Журнал практичного лікаря. – 2001. - № 3. – С.52-54.
306. Родонежская О.В., Харченко Н.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на соотношение агрессивных и защитных факторов в слизистой оболочке органов пищеварения // Врач.дело. – 2001. - №4. – С.179-180.
307. Руднев А.М. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе хронических заболеваний пищеварительного канала // Врач.дело. – 1999. - № 7-8. – С.31-34.
308. Рудик Ю.С. Роль бактеріальної і вірусної інфекції в маніфестації та прогресуванні атеросклерозу: Автореф.дис.... докт.медич.наук. – Харків,2003. – 40 с.

309. Рысс Е.С. Современная тактика антигеликобактерной терапии язвенной болезни // Клини.медицина. – 1998. - № 10. – С.7-11.
310. Рысс Е.С. Современные представления о хроническом гастрите (определение, механизмы развития, классификация, клиническая картина, лечение) // Тер.архив. – 1999. - № 2. – С.7-13.
311. Рысс Е.С., Звартац Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни. Санкт-Петербург – Москва, Нев.Диалект – Бином, 1998, 253 с.
312. Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. О механизмах происхождения дуоденальных язв // Клинич.медицина. – 1990. - № 3. – С.17-20.
313. Рычагов Г.П., Деревцов Б.Г., Данович А.Э. Метод эндоскопической комплексной лазеротерапии язвенной болезни // Здравоохранение Белоруссии. – 1993. - № 7. – С.29-31.
314. Саенко В.Ф., Гомоляко И.В., Бурый А.Н. и др. Особенности диагностики и лечения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с геликобактериозом, в хирургической клинике // Клініч.хірургія. – 2001. - № 6. – С.14-19.
315. Сальман М.М. Рентгенологическая оценка результатов лечения органосохраняющих операций при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клини.медицина. – 1997. - № 5. – С.28-29.
316. Самусева Е.С., Терещенко В.П. Морфологическая диагностика *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите // Врач.дело. – 1998. - № 2. – С.45-48.
317. Сапожников В.Г., Куклина Н.А. Об этиопатогенетической роли пилорического геликобактера в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрия. – 1997. - № 1. – С.67-72.
318. Сапроненков П.М., Арсеньев Ф.В., Сафонова Н.В. Кампилобактериоз в клинической практике // Клинич.медицина. – 1991. - № 12. – С.3-7.

319. Саралов С.Н., Волков А.И., Потехин П.П. и др. Клинические проявления и морфофункциональные изменения слизистой оболочки у детей с полипами верхних отделов пищеварительного тракта // Педиатрия. – 2002. - № 3. – С.34-38.
320. Сафонова Н.В., Жебрун А.Б. Гастрит, язвенная болезнь и хеликобактериоз. – Сиб,1995. – 25с.
321. Сацукевич В.Н. Хирургическое лечение прободных гастродуоденальных язв // Хирургия. – 2001. - № 5. – С.24-27.
322. Свиницкий А.С., Горголь В.А., Швец Г.Л. Влияние *Helicobacter pylori* на развитие осложнений в желудке и двенадцатиперстной кишке у больных ревматическими заболеваниями // Врач.дело. – 1993. - № 9. – С. 91-94.
323. Серебрянская М.В. Прогностическая значимость выделения *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью // Клинич.медицина. – 1994. - № 6. – С.40-42.
324. Серов В.В. Клиническая морфология в гастроэнтерологии // Вестник РАМН. – 1997. - № 11. – С.10-13.
325. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. Рус.мед.журн. 1998; 19: 1228-1237.
326. Скрыпник И.Н. Обоснование комплексной терапии для лечения больных с пептической язвой и сопутствующими заболеваниями органов пищеварения // Укр.медичний часопис. – 2001. - № 5. – С.
327. Смирнов Ю.В., Ослопов В.Н., Билинг И.Л., Менделевич В.Д. Эпидемиологические аспекты сочетания артериальной гипертонии и язвенной болезни. Тер. архив. 1990; 2: 48-52.
328. Смирнова В.И. Динамика показателей гуморального и клеточного иммунитета при физической нагрузке у больных мягкой артериальной

гипертензией. В кн.: Кардиология, основанная на доказательствах: Российский национальный конгресс кардиологов. М.; 2000. 275.

329. Смирнова Л.Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии // Клиническая медицина. – 2003. - № 3. – С.9-15.

330. Соловьёва Г.А. Опыт применения малдроксала в лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Врач.дело. – 1998. - № 3. – С.92-95.

331. Соловьёва Г.А. Диагностическая ценность различных методов определения *Helicobacter pylori* // Врач.дело. – 1999. - № 4. – С.27-33.

332. Соломенцева Т.А. Особенности антихеликобактерной терапии хронического гастрита типа В и язвенной болезни в зависимости от длительности персистенции *Helicobacter pylori* // Врач.дело. – 2001. - № 3. – С.15-19.

333. Стародуб Є.М., Самогальська О.Є., Шостак С.Є., Паньків І.Б. Переваги противиразкової терапії з використанням Де-нолу // Сучасна гастроентерологія. – 2001. - № 3. – С.43-44.

334. Степанов Ю.М. Морфологическая характеристика апоптоза и митотической активности эпителиоцитов желудка у больных неатрофическими и атрофическими формами хронического гастрита // Врач.дело. – 2000. - № 5. – С.39-42.

335. Степанов Ю.М. Інфекція *Helicobacter pylori* – чинник гіпергастринемії // Врач.дело. – 2001. - № 2. – С.81-83.

336. Степанов Ю.М., Гриценко І.І. Роль естрогенних рецепторів у формуванні порушень апоптозу та митотичного режиму при атрофічному гастриті з передраковими змінами слизової оболонки шлунка // Врач.дело. – 2001. - № 3. – С.30-33.



337. Стойко Ю.М., Курыгин А.А., Мусинов И.М. Ваготомия в лечении острых изъязвлений желудка, осложнённых тяжёлым кровотечением // Вестник хирургии. – 2001. – Т.160, № 3. – С.25-29.
338. Сторожук И.Г., Сторожук А.И. Побочное действие противоязвенных препаратов на активность ферментов антирадикальной защиты эритроцитов. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. 1997; 7 (5, прил. 4: Материалы Третьей Российской гастроэнтерологической недели, 15-21 ноября 1997., Москва): 55.
339. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Клиническая фармакология макролидов. Рус. мед. журн. 1997; 5(21): 1392-1404.
340. Сулейманов З.М. Система гемостаза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с *Helicobacter pylori* позитивным хроническим гастритом // Клин.медицина. – 2001. - № 7. – С.60-62.
341. Татаринцов П.А., Грацианская А.Н. *Helicobacter pylori*: роль в развитии патологии желудочно-кишечного тракта, методы диагностики , подходы к лечению // Педиатрия. – 1998. - № 2. – С.92-97.
342. Тимербулатов В.М., Каюмов Ф.А., Хасанов А.Г. и др. Ваготомия высокочастотными волнами в хирургическом лечении при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии. – 2000. - № 3. – С.16-20.
343. Ткаченко Е.И. Оптимальная терапия язвенной болезни. Клин. фармакол. и тер. 1999; 1: 11-13.
344. Товбушенко М.П. Функциональная оценка состояния больных язвенной болезнью и его динамика в процессе лечения // Клин.медицина. – 1995. - № 4. – С.49-52.
345. Токарев Г.В. Желудочные кровотечения у новорожденных // Педиатрия. – 1997. - № 3. – С.100-101.

346. Тутченко Н.И., Гоер Я.В., Белянский Л.С. Способ моделирования язвенного процесса в желудке // Патолог.физиология и эксперим.терапия. – 1990. - № 5. – С.54-55.
347. Усманов М.М. Пищеварительно-транспортная функция тонкой кишки у больных с осложнённой дуоденальной язвой после органосохраняющей операции // Врач.дело. – 2001. - № 4. – С.49-52.
348. Учайкин В.Ф. Роль инфекции в патологии детей. Педиатрия. 2000; 5: 23-26.
349. Учебные материалы для служебного пользования. Собственность компании Yamapouchi Europe B.V. Москва, 1998. – 62 с.
350. Филин В.А., Челноков М.М., Супрун О.И. и др. Геликобактериоз и кандидоз – синергизм этиологических факторов, заболеваний органов пищеварения? // Педиатрия. – 1998. - № 3. – С.97-98.
351. Филипченко Л.Л., Ковальчук Т.А., Слинченко Н.З. Особенности морфологических проявлений хронического гастрита у горнорабочих // Врач.дело. – 2002. - № 5-6. – С.10-12.
352. Фомін П.Д., Повч О.А. Особливості клініки та діагностики перфорації гострокровоточивих гастродуоденальних виразок // Врач.дело. – 1997. - № 6. – С.66-68.
353. Хаджиев О.Ч., Лупальцев В.И. Лечение прободных гастродуоденальных язв // Хирургия. – 2001. - № 5. – С.28-30.
354. Хаджиев О.Ч., Лупальцов В.И., Невзоров В.П. Ультроструктурные изменения клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с перфоративной язвой и влияние серотонина адипината на динамику их реабилитации в послеоперационном периоде // Врач.дело. – 2001. - № 4. – С.53-55.

355. Хараберюш В.А., Кондратенко Н.Г., Ткаченко И.С. Показатели центральной гемодинамики у больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением // Врач.дело. – 1995. - № 5-6. – С.163-165.
356. Харнас С.С., Самохвалов А.В., Ларьков Р.Н. Влияние хеликобактериоза на результаты хирургического лечения язвенной болезни // Хирургия. – 2000. - №6. – С.56-62.
357. Харченко Н.В. Особенности лечения больных язвенной болезнью, инфицированных *Helicobacter pylori* // Врач.дело. – 1999. - № 2. – С.70-74.
358. Хмельницкий С.Й., Крючина Е.А. Гепатогенная язва желудка и двенадцатиперстной кишки // Клініч.хірургія. – 1998. - № 4. – С.42-45.
359. Холодный В.А., Сирбу І.Ф., Міліца М.М. и др. Застосування імуномодуляторів при хірургічному лікуванні ускладненої виразкової хвороби // Клініч.хірургія. – 1997. - № 11-12. – С.10-11.
360. Цветкова Л.Н. Этиопатогенетические подходы к лечению язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // Педиатрия. – 1994. - № 1. – С.59-65.
361. Циммерман Я.С. Пилорические кампилобактеры: хронический гастрит и язвенная болезнь // Сов.медицина. – 1991. - № 7. – С.34-37.
362. Циммерман Я.С. Новая классификация хронических гастритов: принципы, достоинства, недостатки // Клин.медицина. – 1994. - № 6. – С.58-60.
363. Циммерман Я.С. Принципы построения рабочей классификации хронического панкреатита. Клин.мед., 1995, 1: 61-64.
364. Циммерман Я.С. Классификация хронического гастрита, разработанная в Хьюстоне, и её соотношение с «Сиднейской системой»// Клин.медицина. – 1998. - № 5. – С.64-67.

365. Циммерман Я.С. Гастродуоденальная патология и *Helicobacter pylori*: точка зрения. Клин. фармакол. и тер. 1999; 2: 37-40.
366. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь и проблема *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предположения // Клин.медицина. – 2001. -№ 4. – С.67-70.
367. Циммерман Я.С., Зиннатулин М.Р. *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хронического гастрита и язвенной болезни // Клин.медицина. – 1997. - № 4. – С.8-13.
368. Циммерман Я.С., Зиннатулин М.Р. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori* // Клин.медицина. – 1999. - № 2. – С.52-56.
369. Циммерман Я.С., Михалёва Е.Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма // Клин.медицина. – 2000. - № 7. – С.15-21.
370. Циммерман Я.С., Телянер И.И. Концепция патогенеза язвенной болезни и перспективы её излечения. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. 1998; 3: 35-41.
371. Цуканов В.В., Штыгашева О.В., Баркалов С.В. *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь у населения Хакасии // Тер.архив. – 1999. - № 2. – С.17-19.
372. Черешнев В.А., Морозова А.А. Законы эволюции и возникновение болезней. Орган. химия и мед.1997; 7(4): 34-40.
373. Черешнев В.А., Циммерман Я.С., Морова А.А. Причины и последствия разрушения природной экологической системы “макроорганизм-эндосимбионтные бактерии”, выработанной в процессе эволюции и естественного отбора // Клин.медицина. – 2001. - № 8. – С.4-8.
374. Черненко В.В., Харченко Н.В. Функциональная диспепсия: современные аспекты диагностики, клиники и лечения // Журнал практичного лікаря. – 2000. - № 3. – С.44-48.

375. Чернин В.В. Клинико-патогенетические аспекты терапии язвенной болезни // Тер.архив. – 1991. - № 2. – С.124-127.
376. Чернин В.В., Осадчий В.А. Клинико-патогенетические особенности рецидива язвенной болезни и острых язв при остром коронарном синдроме // Клин.медицина. – 2003. - № 3. – С.27-32.
377. Чернобровый В.Н. Клиническое применение индикатора кислотности желудка (методические рекомендации). – Винница,1991. – С.3-12.
378. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М. Хирургическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин.медицина. – 2000. - № 8. – С.88-90.
379. Чопей И.В. Гидролиз и всасывание пищеварительных веществ в толстой кишке человека. – Ужгород, 1995. – 256 с.
380. Чопей І.В., Колесник П.О., Кузьмик В.М. и др. Сучасні погляди на епідеміологію інфекції *Helicobacter pylori* // Сучасні інфекції. – 2000. - № 4. – С.65-69.
381. Чопей І.В., Колесник П.О., Русин І.С. и др. Оцінка мікробного біоценозу шлунково-кишкового тракту у родинах хворих, інфікованих *Helicobacter pylori* // Лабораторна діагностика. – 2001. - № 2. – С.35-39.
382. Шапкин Ю.Г., Климашевич В.Ю., Потахин С.Н., Матвеева Е.Н. Возможности совершенствования хирургической тактики при кровоточащей гастродуоденальной язве // Вестник хирургии. – 2000. - № 2. – С.24-26.
383. Шаробаро В.И. Клинические особенности заболевания, психические изменения личности и активность антиоксидантной системы у больных язвенной болезнью. Клин. мед. 2001; 5: 39-40.
384. Шептулин А.А. Базисная лекарственная терапия язвенной болезни. Рус. мед. журнал. 1998; 7: 412-417.

385. Шептулин А.А. Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка // Клиническая медицина. – 1999. - № 2. – С.12-16.
386. Шептулин А.А. Новый блокатор протонного насоса Париет: фармакологические свойства и эффективность клинического применения // Клиническая медицина. – 2001. - № 3. – С.62-66.
387. Шлевков Б.А., Абрамова Л.А., Тогузова Д.А. Опыт клинического применения кваматела при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Хирургия. – 2001. - № 7. – С.45-48.
388. Шостак Н.А., Аксёнова А.В., Рябкова А.А. и др. О желудочно-кишечных кровотечениях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер. архив. – 2000. - № 5. – С.60-61.
389. Шугаев А.И., Агишев А.С. Лечение при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных пожилого и старческого возраста // Вестник хирургии. – Т.160, № 3. – С.114-118.
390. Щербаков П.Л. Бактисубтил в лечении диареи и дисбактериозов. Мед. курьер 1997; 6 (7): 56-57.
391. Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori*. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. 1999; 2: 8-11.
392. Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Филин В.А. и др. Безопасность применения препаратов висмута в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* у детей // Материалы сателлитного симпозиума «Препарат Де-Нол в современной практике гастроэнтеролога и врача-интерниста». – Москва, 24 октября 2000г. – С.13-14.
393. Щербаков П.Л., Филин В.А., Мазурин А.В. и др. Актуальные проблемы пилорического геликобактериоза на современном этапе // Педиатрия. – 1997. - № 1. – С.7-11.

394. Щербиніна М.Б. Стан мікроциркуляторного русла слизової оболонки шлунка залежно від її секреторної активності у хворих з пептичною виразкою // *Врач.дело.* – 2002. - № 5-6. – С.24-26.
395. Эльштейн Н.В. Множественность заболеваний как одна из ключевых проблем современной гастроэнтерологии. *Гастробюллетень* 2001; 2-3: 99.
396. Юпатов Г.И. Липидтранспортная и иммунная системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2000; 5: 145.
397. Ющук Н.Д., Краснов В.Н., Довженко Т.В., Тарасова Н.Ю. Диагностика и подходы к терапии эмоциональных нарушений у больных с инфекционной патологией // *Тер.архив.* – 2001. - № 4. – С.52-55.
398. Яковенко Э.П. Ферментные препараты в клинической практике. *Клин. фармакология и терапия*, 1998, 1: 17-20.
399. Яхонтов А.А. Зоология для учителя. – Москва, 1970. – Т.2. – С.218-219.
400. Яцик И.В. Особенности клинических проявлений гастроэзофагальной рефлюксной болезни у лётчиков // *Сучасна гастроентерология.* – 2003. - № 3(13). – С.65-67.
401. Aceti A., Celestino D., Caferro M. et al. Basophil-bound and serum immunoglobulin E directed against *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 101. – P. 131-137.
402. Aggarwal A., Cutts T., Abell T. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology* 1994; 106: 945-950.
403. Akbar A.N. Life (and death ) in the Fas lane // *Gut.* –1998. - Vol.43. – P. 5-6.

404. Al-Assi M.T., Genta R.M., Karttunen T.J. et al. Azithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: azithromycin, tetracyclin and bismuth. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 9: 403-405.
405. Amarapurkar D.N., Parikh S.S., Prabhu S.R. et al. Is gastric metaplasia essential for duodenal ulcer? // *J. clin. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 17, № 3. – P.204-206.
406. Andersen L.P., Holck S. Possible evidence of invasiveness of *Helicobacter pylori* // *Eur. J. clin. Microbiol. infect. Dis.* – 1990. – Vol. 9. – P. 135-139.
407. Andersen L.P., Nwrgaard A., Holck S., Blom L. Elsborg. Isolation of a *Helicobacter heilmanii*-like organism from the human stomach // *Europ. J. clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 15. – P.95-96.
408. Andre S.B., Guarita D.R., Mott C.B. et al. Secretary, endoscopic and histopathologic changes and prevalence of *Helicobacter pylori* in the gastroduodenal mucosa in patients with chronic alcoholic pancreatitis. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*, 1996, 51 (5): 175-179.
409. Arakawa T., Higuchi K., Fukuda T. et al. Prostaglandins in the stomach: an update // *J. clin. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 27. – Suppl. 1. – P. S1-S11.
410. Armstrong D., Bennett J., Blum A.L. et al. The endoscopic assesment of esophagitis: a progress report on observer agreement // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 85-92.
411. Asaka M. Narural history of peptic ulcers // *J. Jap. Soc. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 84, № 6. – P.890-894.
412. Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: signaling and modulation // *Science.* – 1998. – Vol.281. – P.1305-1308.
413. Athertion J.C., Spiller R.C. The urea breath test for *Helicobacter pylori* // *Gut.* – 1994. – Vol.35. – P.723-725.



414. Auer I.A., Gascoyne R.D., Connors J.M. et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT-lymphomas // *Ann. Oncol.* – 1997. – Vol.8. – P.979-985.
415. Axon A.T. The role of acid inhibition in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 1994; 92: 16-23.
416. Axon A.T.R. The transmission of *Helicobacter pylori*: which theory fits the facts? // *Eur.J.Gastroenterol.&Hepatol.* – 1996. - № 8. – P.1-2.
417. Axon A.T.R. Treatment of *Helicobacter pylori*: Future therapeutic and prophylactic perspectives. *Gut* 1998; 43 (suppl. 1): S70-S73.
418. Bacchini J., Martino C., Falaschi C.F. et al. Pancreatite acuta postoperatorie nostra esperienza diretta. *Minerva Chir.* 1980; 35: 6: 420-427.
419. Bahnacy A., Kupcsulik P., Elas Z., Flautner L. Occurrence and significance of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery. *Acta Chir Hung* 1995-1996; 35: 3-4: 201-207.
420. Bamford K.B., Bickley J., Collins J.S. et al. *Helicobacter pylori* comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. // *Gut.* – 1993. - № 34. – P.1348-50.
421. Bayerdaffer E., Neubauber A., Rudolph B. et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1995; 345: 1591-1594.
422. Becavac-Beslin M., Halkic N. Gastric stump cancer after stomach resection due peptic disease. *Chir. Ital.* 1996; 8: 4: 9-12.
423. Bedi A., Pasricha P.J. et al. Inhibition of apoptosis during development of colorectal cancer. *Cancer Res.* 1995; 11: 123-133.
424. Bellamy Ch.O.C. p53 and apoptosis.// *Br. Med. Bull.* – 1997. – Vol.53. – P.522-538.

425. Beil W., Bierbaum S., Sewing K.F. Studies on the mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. I I. Interaction with pepsin // *Pharmacology*. – 1993. – Vol. 47. – P.141-144.
426. Bertoni F., Cazzaniga G., Bosshard G. et al. Immunoglobulin heavy chain diversity genes rearrangement pattern indicates that MALT-type gastric lymphoma B cells have undergone an antigen selection process // *Brit. J. Haematol.* – 1997. – Vol.97. – P.830-836.
427. Bianchi Porro G., Lazzaroni M. The conflicting between *Helicobacter pylori* and non-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding (editorial). *Scand. J. Gastroenterol.* 1999; 34 (3): 225-228.
428. Bickley J., Owen R.J., Fraser A.G., Pounder R.E. Evolution of the polymerase chain reaction for detection of urease C gene of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy samples and dental plaque.// *J.Med.Microb.* – 1993. - № 39. – P.338-41.
429. Bilski J., Jaworek J., Cieszkowski M. et al. Exocrine pancreatic response to ammonia in vivo and in vitro. First Combined Meeting of the European Pancreatic Club and the International association of Pancreatology, Mannheim, Germany, 1996: 7.
430. Binz C. Ueber wirkung der salicylsaure auf die gessarmuttery // *Berl.klin.Wschr.* - 1893. – Bd 30. – S.85-87.
431. Bizollon T., Gaudin J.L., Jacob P. et al. Endoscopic ligation of esophageal varices: prevention of hemorrhagic recurrences caused by rupture of esophageal varices// *Gastroent. Clin. Biol.* – 1995. – Vol. 19, № 11. – P. 909-913.
432. Bjorkman D.J., Kimmey M.B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention // *Dig. Dis.* – 1995. – Vol. 13. – P.119-129.

433. Blanchard H.G., Czinn S.J., Nedrud J.G., Redline R.W. Helicobacter – associated gastritis in SCID mice // *Infect. and Immun.* – 1995. – Vol. 63. – P. 1113-1115.
434. Blaser M.J. Role of *vacA* and *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease // *Aliment.Pharmacol.Ther.* – 1996. - № 10- P.73-77.
435. Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and gastric disease. *Br. Med. J.* 1998; 316: 1507-1510.
436. Blaser M.J. *Helicobacter pylori*: Balance and imbalance. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 10(suppl.): 15-18.
437. Blasar M.J. Helicobacters are indigenous to the human stomach: Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Ibid.* 1998; 43: 721-727.
438. Blecker U., Lanciers S., Keppens E., Vandenplas Y. Evolution of *Helicobacter pylori* positivity in infants born from positivity mothers. // *J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1994. – № 19. – P.87-90.
439. Bliss C.M., Golenbock D.T., Keates S. et al. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide stimulates the release of chemotactic cytokines from human monocytes // *DDW.* – 1996. – Abstracts.
440. Boixeda O., Gisbert J., de Rafael et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastrectomy and vagotomy. *Rev. Clin. Esp.* 1995; Nov: 195: 11: 757-760.
441. Boixeda O., Gisbert J., Martin C. et al. Is There Assotiation between Epidemiological Antecedents and *Helicobacter pylori* Infection ? // *3 UEGW, Oslo.* – 1994. – P.137.
442. Borody T., Andrews P., Mansuco N. et al. *Helicobacter pylori* Reinfection Rate, in Pation with Cured Duodenal Ulcer // *Amer.J.Gastroenterol.* - 1994. – Vol.89,№ 4. – P.529-532.

443. Borody T., Dixon M., Forman D. et al. Panel discussion: Short-term and long-term consequences of gastritis and duodenitis // *Europ.J.Gastroenterol.&Hepatology*.- 1992.- Vol.4,№ 2. – P.53-64.
444. Borody T., George L., Brandl S. et al. Helicobacter pylori – Negative Duodenal Ulcer // *Amer.J.Gastroenterol.* – 1991. – Vol.86.,№ 9. – P.1154-1157.
445. Boyd E. The prevalence of esophagitis in patients with duodenal ulceration // *Am. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P.1539-1543.
446. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure // *Brit. J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 37. – P.1265-1271.
447. Brown K. The bcl 2 family of proteins. // *Br. Med. Bull.* – 1997. – Vol.53. – P.466-477.
448. Brown W.R., Borthistle K.B., Chen S.T. Immunoglobulin E (IgE) and IgE-containing cells in the gastrointestinal fluids // *Clin. Exp. Immunol.* – 1975. – Vol. 20. – P. 227-237.
449. Bubenik G.A., Dhanvantari S. Influence of serotonin and melatonin on some parameters of gastrointestinal activity // *Ibid.* – 1989. – Vol. 7. – P.333-344.
450. Bubenik G.A., Pang S.F. The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: Ontogeny, regulation of food intake, and mutual serotonin – melatonin feedback // *Ibid.* – 1994. – Vol.16. – P.91-99.
451. Bueno L. Brain-gut mechanisms of visceral motor activity. In: Corazziari E., ed. *Neurogastroenterology*. Berlin. New York: de Gruyter; 1996. 1-17.
452. Buscariolo I.A., Sudo-Hayashi L.S., Teixeira C.F.P., Marcus R.P. Melatonin protects gastric mucosa against piroxicam side-effect // *Chronobiol. intern.* – 1997. – Vol. 14. – P. 26.

453. Calam J., Moss S., Toker N., Legon S. H. pylori gastrin and somatostatin // *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure* / Eds R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat. – Dordrecht, 1994. – P. 257-266.
454. Callaghan B.D. The long-term effect of pinealectomy on the crypts of the rat gastrointestinal tract // *Ibid.* – 1995. – Vol. 18. – P.191-196.
455. Cameron A.J., Lomboy C.T., Pera M. et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 109. – P. 1541-1546.
456. Camilleri M., Ford M. Functional gastrointestinal disease and the autonomic nervous system: a way ahead? *Ibid.* 1114-1118.
457. Cammarota G., Montalto M., Tursi A. et al. *Helicobacter pylori* reinfection and rapid relapse of low-grade B-cell gastric lymphoma. *Lancet.* 1995; 345: 192.
458. Carter R., Anderson S.R. Randomized trial of adrenaline injection and laser photocoagulation in the control of haemorrhage from peptic ulcer // *Brit. J. Surg/* - 1994. – Vol. 81, № 6. – P.869-871.
459. Caselli M., Figura N., Travisani L. et al. Patterns physical. modes of contact between *Campylobacter pylori* and gastric pathogenicity // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 84, № 5. – P.511-513.
460. Catford J.C., Simpson R.J. Confidential enquiry into death from peptic ulcer // *Hlth. Trends.* – 1986. – Vol. 18. – P.37-40.
461. Cave D.R. How is the *Helicobacter pylori* infection transmitted? *Gastroenterology* 1997; 113:S9-S14.
462. Cave D.R., Vargas M. Effect of a *Campylobacter pylori* protein on acid secretion by parietal cells // *Lancet.* – 1989. – Vol. 2. – P. 187-189.
463. Ceruschi C., Bierti L., Abbiati C. et al. Association of haemostatic parameters and gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997; 41: A127.

464. Chang F.Y., Lu C.L., Chen T.S. et al. The relationship of *Helicobacter pylori* colonization the serum pepsinogen A level, and gastric resection. *Surg. Today* 1998; 28: 2: 139-144.
465. Cheli R., Nicolo G., Bovero E. et. al. Epidemiology and etiology of “autonomous” nonspecific duodenitis // *J.clin. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 18, № 3. – P.200-205.
466. Chen L.S., Lin H.C., Hwang S.J. et al. Prevalence of gastric ulcer in cirrhotic patients and its relation to portal hypertension // *J. Gastroent. Hepatol.* – 1996. – Vol. 11, № 1. – P. 59-64.
467. Chen L.S., Lin H.C., Lee F.Y. et al. Prevalence of duodenal ulcer in cirrhotic patients and its relation to *Helicobacter pylori* and portal hypertension // *Chin.Med.J.* – 1995. – Vol. 56, № 4. – P. 226-231.
468. Cho S.H., Pang S.F., Chen B.W., Pfeoffer C.J. Modulating action of melatonin on serotonin-induced aggravation of ethanol ulceration and changes of mucosal blood flow in rat stomachs // *Ibid.* – 1989. – Vol. 6. – P.89-97.
469. Chow T.K., Lambert J.R., Wahlquist M.L., Hsuhage B.H. *Helicobacter pylori* in Melbourne Chinese immigrants: evidence for oral-oral transmission via chopsticks. // *J.Gastroenter. Hepatol.* – 1995. - № 10. – P.562-569.
470. Chow W.H., Blaser M.J., Blot W.J. et al. An inverse relation between *cagA* strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – P.588-590.
471. Cooper B.T. Diarrhoea as a symptom. *Clin. Gastroenterol.* 1985; 14: 599-613.
472. Correa P., The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiologic entities. // *Front. Gastrointest. Res.* – 1980. – Vol. 6. – P.98-198.
473. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 1: 48: 13: 3554-3560.

474. Correa P., Willis D., Allison M. et al. *Helicobacter pylori* in pre-Columbian mummies. *Gastroenterology* 1998; 114 (suppl. 4): A956.
475. Coudron P.E., Stratton C.W. In vitro evaluation of nitrofurantion as an alternative agent for metronidazole in combination antimicrobial therapy against *Helicobacter pylori* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1998. – 42 (5). – P.657-660.
476. Crabtree J.E. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10. – Suppl. 1. – P. 29-37.
477. Crabtree J.E. Immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* infection // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – Suppl. 215. – P. 3-10.
478. Crabtree J.E., Peichl P., Wyatt J.I. et al. Gastric I L – 8 and I L – 8 IgA autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection // *Scand. J. Immunol.* – 1993. – Vol. 37. – P. 65-70.
479. Crabtree J.E., Perry S., Moran A. et al. Neutrophil I L- 8 secretion induced by *Helicobacter pylori* // *Am. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 89. – P.137.
480. Crabtree J.E., Shallcross T.M., Wyatt J.I. et. al. Mucosal humoral immune response to *Helicobacter pylori* in patients with duodenitis // *Dig. Dis. Sci.* – 1991. – Vol. 36, № 9. – P.1266-1273.
481. Crabtree J.E., Taylor J.D., Wyatt J.I. et al. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulcer-ation and gastric pathology // *Lancet.* – 1991. – Vol. 338. – P. 332-335.
482. Crabtree J.E., Wyatt J.I., Sobala G.M. et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer // *Gut.* – 1993. – Vol. 34. – P. 1339-1343.
483. Cuccherini B., Chua K., Gill V. et al. Bacteremia and skin bone infection in two patients with X-linked agammaglobulinemia caused by an unusual organism related to *Flexispira Helicobacter* species // *Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 97. – P. 121-129.

484. Cummings M.C., Winterfeldis C., Walker N. Apoptosis.// *Am. J. Surg. Pathol.* – 1997. – Vol.74. – P.78-85.
485. Cunningham K.M., Horowitz M., Riddel P.S. et al. Relations among autonomic nerve dysfunction, esophageal motility and gastric emptying in gastro-esophageal reflux disease // *Gut.* – 1991. – Vol. 32. – P. 1436-1440.
486. Danesh J., Appleby P., Peto R. How often does surgery for peptic ulceration eradicate *Helicobacter pylori*? Systematic review of 36 studies. *BMJ* 1998; 316: 746-747.
487. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
488. Danesh J., Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998; 316: 1130-1132.
489. Danesh J., Wong Y., Ward M., Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999; 81: 245-247.
490. de Boer W.A., Tytgat G. N. 90% cure: Which anti-*Helicobacter* therapy can achieve this treatment goal? // *Am. J.Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 1381-1382.
491. Delgado J.D., Rivera R., Rios J.J., Herrerias J.H. Optical and electronic findings in *Helicobacter pylori* infection of antral mucosa // *Rev. esp. Enferm. Apar. dig.* – 1990. – Vol. 78. – Suppl. 1. – P. 84-85.
492. Del Genio A., Fei I., Izzo G. Gastroduodenal reflux. *Chirurgia* 1994; 7: 12: 865-874.
493. Dent J.C., McNulty C.A.M., Uff J.C. et al. Spiral organisms in the gastric antrum // *Lancet.* – 1987. – P. 96.



494. De Pouvourville G. The iatrogenic cost of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy // *Brit. J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 34, suppl. 1. – P. 19-24.
495. Dewhirst F.E., Fox J.G., Mendes E.N. et al. “Flexispira rappini” strains represent at least 10 *Helicobacter* taxa // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2000. – Vol. 50. – P. 1781-1787.
496. Dewhirst F.E., Seymour C., Fraser G.J. et al. Phylogeny of *Helicobacter* isolated from bird and swine feces and description of *Helicobacter pametensis* sp. nov. // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1994. – Vol. 44. – P.553-560.
497. Di Tommaso A., Xiang Z., Bugnoli M. et al. *Helicobacter pylori* specific CD4+ T-cell clones from peripheral blood and gastric biopsies // *Infect. and Immun.* – 1995. – Vol. 63. – P. 1102-1112.
498. Dixon M.F. *Campylobacter pylori* and chronic gastritis // *Campylobacter Pylori and Gastrointestinal Disease* / Eds B.G. Rathbone, R.V. Heatley. – Oxford, 1989. – P.106-117.
499. Douthwaite A., Lintott C.A. Gastroscopic observations of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach // *Lancet.* – 1938. – Vol. 2. – P. 1222.
500. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome I I process // *Gut* 1999; 45 (Suppl. 2): 111-115.
501. Du M., Peng H., Singh N. et al. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *J. Path.* – 1995. – Vol. 86. – P. 4587-4593.
502. Du M., Diss T., Xu C. et. al. Clonal origin of micro-lymphomas in low-grade B-cell gastric MALT-lymphoma // *J. Path.* – 1997. – Vol.181. – A 57.
503. Du M., Isaacson P. Recent advances in our understanding of the biology and pathogenesis of gastric mucosa associated lymphoid tissue (malt) lymphoma // *Forum (Geneva).* – 1998. – Vol. 8. – P. 162-173.

504. Eastwood G.L. Colon structure and function / Ed. L. Bustos Femandes. – N. Y., 1983. - P. 1-16.
505. Eaton K.A., Dewhirst F.E., Paster B.J. et al. Prevalence and varieties of *Helicobacter* species in dogs from random sources and pet dogs: animal and public health implication // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 3165-3170.
506. Ebert M., Gunther T. et al. Expression of metallothionein I I in intestinal metaplasia, dysplasia, and gastric cancer. *Cancer Res.* 2000;60: 1995-2001.
507. Eddleston J.M., Pearson R.C., Holland J. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients. *Crit. Care Med.* 1994; 22 (12): 1949-1954.
508. Eleftheriadis E., Kotzampassi K., Tzartinoglou E. et. al. Colloidal bismuth subcitrate-induced changes on gastric mucosal hemodynamics in the rat: gastric mucosal blood flow after CBS treatment // *Gastroenterol. Jap.* – 1991. – Vol.26. – P.283-286.
509. Elliot S., McKnight W., Cirino G. et al. A nitric oxide- releasing non-steroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 109. – P. 524-530.
510. Endo H., Tsukamoto Y., Arisawa T. et. al. Effects of intragastric ammonia on collagen metabolism of gastric ulcer base in rats // *Digestion.* – 1996. – Vol. 57. – P.411-419.
511. Engstrand L., Nguyen A.-M. H., Graham D.Y. et. al. // *Ibid.* – P. 2295-2301.
512. Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1994; 341: 1359-1362.
513. European Study Group on Antibiotic Susceptibility of *Helicobacter pylori*. Results of a multicentre European Survey in 1991 of metronidasole resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* 1992; 8: 181-185.

514. Evans D.J., Evans D.G., Takemura T. et al. Identification of Helicobacter pylori neutrophil activating protein: a ring-forming protein of Helicobacter pylori which promotes neutrophil adhesion to endothelial cells // Am. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89. – P. 1338.
515. Fan X.J., Chua A., O'Connell M.A. et al. Interferon-gamma and tumour necrosis factor production in patients with Helicobacter pylori infection // Isr. J. Med. Sci. – 1993. – Vol. 162, № 10. – P. 408 - 411.
516. Fennerty M.B., Kovacs T.O., Krause R. et. al. A comparison of 10 and 14 days of lansoprasole triple therapy for eradication of Helicobacter pylori. Arch. Intern. Med. 1998; 158: 1651-1656.
517. Figura N., Crabtree J.E. H. pylori vacuolating toxin // Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure / Eds R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat. – Lancaster, 1994. – P. 222-231.
518. Filipe I.M., Munoz N., Matko I. et. al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. // Int. J. Cancer. – 1994. – Vol. 57. –P. 324-329.
519. Flores B.M., Fennell C.L., Kuller L. et al. Experimental infection of pig-tailed Macaques (Macaca nemestrina) with Campylobacter cinaedi and Campylobacter fennelliae // Infect. Immun. – 1990. – Vol. 50. – P.3947-3953.
520. Fox J.G., Blanco M.C., Yan L. et. al. Role of gastric pH in isolation of Helicobacter musteloe from the feces of ferret.// Gastroenter. – 1993. - № 104. – P.86-92.
521. Fox J.G., Chien C.C., Dewhirst F.E. et al. Helicobacter canadensis sp. nov. Isolated from humans with diarrhea as an example of an emerging pathogen // J. clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 2546-2549.

522. Fox J.G., Dangler C.A., Sager W. et al. *Helicobacter mustelae* – associated gastric adenocarcinoma in ferrets (*Mustela putorius furo*).// *Vet. Pathol.* – 1997. – Vol.34. – P.225-229.
523. Fox J.G., Dewhirst F.E., Shen Z. et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol.114. – P.755-763.
524. Fox J.G., Dewhirst F.E., Tully J.G. et al. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice // *J. clin. Microbiol.* – 1994. – Vol. 32. – P. 1238-1245.
525. Fox J.G., Yan L.L., Dewhirst F.E. et al. *Helicobacter bilis* sp.nov., a novel *Helicobacter* isolated from bile, liver and intestines of aged inbred mouse strains // *J. clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 33. – P. 445-454.
526. Fraser A. G., Pounder R. E., Burroughs A.K. Gastric secretion and peptic ulceration in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1993. – Vol. 19, № 1. – P. 171-182.
527. Freston J.W. *Helicobacter pylori*, acid, gastritis, atrophy and progression to cancer: a critical view. // In: *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical cure.* Ed. by Hunt RH, Tytgat G.N.J. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1996. – P.245-254.
528. Fries J.F. Non-steroidal anti-inflammatory drug safety: a view from ARAMIS databank // *Curr. Opinion Rheumatol.* – 1996. - №8, suppl. 1. – P.3-7.
529. Fries J.F., Miller S.R., Spitz P.W. et al. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use // *Gastroenterology.* – 1989. – Vol. 6. – P.647-655.
530. Fries J.F., Williams C.A., Bloch D.A., Michel B.A. Nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk models // *Amer. J. Med.* – 1991. – Vol. 91. – P.212-222.

531. Fujiwara Y., Wyle F., Aracawa T. et. al. Helicobacter pylori culture supernatant inhibits binding and proliferative responses of human gastric cells to epidermal growth factor: implications for H.pylori interference with ulcer healing ? // Digestion. – 1997. – Vol. 58. – P. 299- 303.
532. Fukushima Y., Ohmachi Y., Asano T. et al. Localization of the histamin H<sub>2</sub> – receptor, target for antiulcer drugs, in gastric parietal cells. Digestion 1999; 60 (6): 522-527.
533. Galmiche J.P., Des Varannes B. Symptoms and disease severity in gastroesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 29. – Suppl. 201. – P. 62-68.
534. Garsia Reinoso C., Saez-Royuela F., Gonzalez Campos C. Gastritis por citomegalovirus // Rev. Esp. Enferm. Apar. dig. – 1990. – Vol. 77, № 6. – P.455-458.
535. Garcia Rodriguez L.A., Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs// Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P. 769-772.
536. Genta R.M. Helicobacter pylori as a promotor of intestinal metaplasia and gastric cancer: an alluring hypothesis in search of evidence. // Eur. J. Gastroenterol., Hepatol. – 1995. – Vol. 7 (suppl 1). – P.525-530.
537. Genta R.M., Hamner H.W., Graham D.Y. Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. // Hum. Pathol. – 1993. – Vol. 24 (№ 6). – P.577-583.
538. Georgopoulos S.D., Mentis A.F., Spidialis C.A. et. al. Helicobacter pylori infection in spouses of patients with duodenal ulcers and comparison of ribosomal RNA gene patterns. // Gut. – 1996. - № 39. – P.634-8.
539. Gerber B., Gerber S., Arendt R. Interdigestive and postprandial duodenal pH in healthy probands, in patients with ulcer and in chronic pancreatitis. Dtsch.Z. Verdau Stoffwechselkr., 1987, 47 (4): 158-164.

540. Gilvary J.M., Leen E., Sweeny E. et al. The long-effect of *Helicobacter pylori* on gastric mucosa. *Eur. J. Gasrtoenterol. Hepatol.* 1994; 6: 43-45.
541. Girelli C.M., Cuvello P., Limido E. Duodenogastric reflux: an update. *Am.J. Gastroenterol.* 1996; 91: 4: 648-701.
542. Gmbel P., Huang L.L., Masubuchi N. et. al. Detection *Helicobacter pylori* DNA in houseflies (*Musca domestica*) on three continents. // *Lancet.* – 1998. - №352. – P.788-9.
543. Goodwin C.S. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the “Leaking roof” concept. *Lancet* 1988; 2: 1467 – 1469.
544. Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T.// *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1989. – Vol.39. – P.397-405.
545. Gorbach S.L. Bismuth therapy in gastroduodenal diseases // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol.99. – P.863-875.
546. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96 ( suppl.): 615-625.
547. Graham D.Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P.2080-2086.
548. Graham D.Y., Dore M.P. Causes of variability of antimicrobial efficacy. *Helicobacter pylori: Basic mechanisms to clinical cure.* San Diego Marriott Hotel & Marina. 1998 January 18-21: 45.
549. Graham D.Y., Lidsky M.D., Cox A.M. et al. Long-term non-steroidal antiinflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 100. – P.1653-1657.
550. Graham D.Y., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* and CagA: Relationships with gastric cancer, duodenal ulcer and reflux-esophagitis and its complications. *Helicobacter* 1998; 3 (3): 145-151.

551. Griffin M.R., Piper J.M., Daugherty J.R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer in elderly patients // *Ann. intern. Med.* – 1991. – Vol.114. – P.257-263.
552. Guerre J., Chaussade S., Tulliez M. et al. Helicobacter pylori infection and the surgically treated stomach. *Ann. Chir.* 1991; 45: 10: 905-908.
553. Gurwitz J.H., Avorn J. The ambiguous relationship between ageing and adverse drug reactions // *Arch. intern. Med.* – 1991. – Vol. 150. – P.42-46.
554. Haas R., Leying H., van Putten J.P. Cloning of a Helicobacter pylori flagellin gene and construction of a non-flagellated mutant by transformation-mediated allelic exchange.// In: Basic and clinical aspects of Helicobacter pylori infection. Ed. By Gasbarini G., Pretolani S., Berlin, Heidelberg: Springer – Verlag – 1994. – P.183-188.
555. Haaverstad R., Moen O., Kannelonning K., Line P. Ulcer surgery and antiulcer agents. Changes in surgical activities and sale of anti-ulcer agents in Nord-Trondelag 1975-1989// *Tidsskr. Norske Laegeforen.* – 1994. – Vol. 114, №8. – P.904-907.
556. Hadnadjev L.J., Zivanovic M., Damjanov D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as an important risk factor of acute bleeding from gastric peptic lesions. *Digestion* 1998; 59 (suppl. 3): 215.
557. Haggitt R.C. Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma // *Hum. Pathol.* – 1994. – Vol. 25. – P. 982-993.
558. Hahm K., Lee K., Choi et al. Possibility of chemoprevention by the eradication of H.pylori: oxidative DNA damage and apoptosis in H.pylori infection.// *Amer.J.Gastroenterol.* – 1997. – Vol.92. – P.1853-1864.
559. Haines D.C., Gorelick P.L., Battles J.K. et al. Inflammatory large bowel disease in immuneodeficient rats naturally and experimental infected with Helicobacter bilis // *Vet. Pathol.* – 1998. – Vol. 35. – P 202-208.

560. Hall P.A., Coates P.J., Ansari A. Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis. // *J. Cell Sci.* – 1994. – Vol.107. – P.3569-3577.
561. Hansson L.E., Nyren O., Hsing A.W. et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 355: 242-249.
562. Hant R.N. Dyspepsia management in the year 2000 – f caseillustrated discussion. *Eur. J. Clin. Res.* 1997; 9: 99-103.
563. Haot J., Hamichi L., Wallez L., Mainguet P. Lymphocytic gastritis: A retrospective described entity. – A retrospective endoscopic and histological study // *Gut.* – 1988. – Vol. 29, № 9. – P.1258-1264.
564. Hardy J.D. Complication in sugeri and their management. New York 1981; 465.
565. Hasebe T., Harasawa S., Miwa T. Factors affecting depth of gastric ulcers // *Tokai J. exp. clin. Med.* – 1998. – Vol.23. – P.77-182.
566. Hazell S.I., Mitchell H.M., Henges M. et al. Hepatitis A and evidebce against the community dissemination of *Helicobacter pylori* via feces.// *J.Infect.Dis.* – 1994. - № 170. – P.686-9.
567. Heilmann K.L., Stolte M., Berchard F. et al. Gastritis – Gradierung und Klassifikation // *Pathologie.* – 1989. – Bd.10, № 3. – S.194-196.
568. Heldin C.H. Dimerization of cell-surface receptors in signal-transduction // *Cell.* – 1995. – Vol. 80. – P. 213-233.
569. Herrmann R., Shaw R.G., Fone D.J. Ranitidine – associated reccurent acute pancreatitis. *Aust. N.Z.J. Med.*, 1990, 20 (3): 243-244.
570. Hessey S.J., Wyatt J.J., Sobala G. et al. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis // *Gut.* – 1990. – Vol. 31. – P.134-138.



571. Hibi K., Mitomi H., Koizumi H. et al. Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with *H.pylori*. // *Am.J.Clin.Pathol.* – Vol.108. – P.26-34.
572. Hirshowitz B.I. A critical analysis with appropriate controls of gastric acid secretion in clinical esophagitis // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 101. – P. 1149-1158.
573. Hollander D. Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies // *Amer. J. Med.* – 1994. – Vol. 6. – P.274-281.
574. Holck S., Ingeholm P., Blom J. et al. The histopathology of human gastric mucosa inhabited by *Helicobacter heilmannii*-like (*Gastrospirillum hominis*) organisms, including the first culturable case // *APMIS.* – 1997. – P.746-756.
575. Hong S.J., Lee J.S., Moon J.H. et al. The relation of gastric epithelial apoptosis with CagA, VacA, and ammonia produced by *Helicobacter pylori* // *Digestion.* – 1998. – Vol. 59. – Suppl.3. – P. 380.
576. Hori Y., Takeyama Y., Shinkai M. et al. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini. *Pancreas*, 1999, 18 (3): 324-327.
577. Houghton L.A. Sensory dysfunction and the irritable bowel syndrome. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 1999; 13: 415-427.
578. Hsu C.T., Yeh C., Cheng H.H. *Helicobacter pylori*, gastritis and duodenitis in the healing process of duodenal ulcer // *J. Formos. med. Assoc.* – 1992. – Vol. 91, №1. – P. 81-84.
579. Hsueh P.R., Teng L.J., Hung C.C. et al. Septic shock due to *Helicobacter fennelliae* in a non human immunodeficiency virus infected heterosexual patient // *J. clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 2084-2086.

580. Hu P.J., Li Y.Y., Lin H.L. et al. Gastric atrophy and regional variation in upper gastrointestinal disease. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P.1102-1106.
581. Hudson N., Balsitis M., Everitt S., Hawkey C.J. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Gut.* – 1993. – Vol. 34. – P. 742-747.
582. Hudson N., Balsitis M., Filipowicz B., Hawkey C.J. Effect of *Helicobacter pylori* colonisation on gastric mucosal eicosanoid synthesis in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Ibid.* – P.748-751.
583. Hull M.A., Brough J.L., Powe D.G. et al. Expression of basic fibroblast growth factor in intact and ulcerated human gastric mucosa // *Gut.* – 1998. – Vol.43. – P.525-536.
584. Hussell T., Isaacson P., Crabtree J. et al. Immunoglobulin specificity of low-grade B-cell gastrointestinal lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type // *Amer. J. Path.* – 1993. – Vol.142. – P.285-292.
585. Hussell T., Isaacson P., Crabtree J. et al. *Helicobacter pylori* – specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B-cells in low-grade gastric lymphoma of mucosal associated lymphoid tissue // *J. Path.* – 1996. – Vol.178. – P.122-127.
586. Iftikhar S.Y., James P.D., Steele R.J.C. et al. Length of Barrett's esophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma // *Gut.* – 1992. – Vol.33. – P.1155-1158.
587. Isaacson P. Gastric MALT lymphoma: from concert to cure // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 637-645.
588. Isaacson P., Wright D.H. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma // *Cancer (Philad.)*. – 1983. – Vol.52. – P.1410-1416.

589. Isaacson P., Wright D.H. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue // *Ibid.* – 1984. – Vol.53. – P. 2515-2524.
590. Isakov V.A., Gurevitch L.E. The relapse of marginal zone B-cell lymphoma of the stomach after the reinfection of *Helicobacter pylori*. Is it family clustering? *Argomenti Gastroenterologia Clinica*. 1995; 8 (Suppl. 6): Abstr.
591. Iseki K., Tatsuta M., Iish H. et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with early gastric cancer by the endoscopic phenol red test. *Gut*. 1998 Jan; 42: 1: 20-23.
592. Ishida M. et. al. Apoptosis in human gastric mucosa. // *Virch. Arch.* – 1996. – Vol.428. – P.229-236.
593. Isuji S., Kawano S., Sasayama Y. et al. Mucosal myeloperoxidase and I L –8 levels as predictors for peptic ulcer healing in human // *DDW.* - 1996.
594. Jacobs R.F., Schutze G.E., Young R. A. et al. Antimicrobial agents. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., (eds.) *Principals and practice of pediatrics infectious diseases*. New York; 1997: 1604-1662.
595. Janssen M., Dijkmans B.A.C., Vandenbroucke J.P. et al. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – Vol. 59. – P. 362-365.
596. Jaspersen D. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer haemorrhage // *Gastrointest. – Endosc.* – 1995. - № 41. – P.5-7.
597. Jensen D.M., Jensen M.E., King J. et al. Prevalence of *H. pylori* and aspirin or NSAID utilisation in patients with ulcer hemorrhag: results of screening for a large multicenter US trial // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 114. – P. A161.
598. Jibril J., Redpath A., Macintyre I. Changing pattern of admission and operation for duodenal ulcer in Scotland // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81, № 1. – P.87-89.

599. Jones N.L. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *H.pylori* infection.// *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol.151. – P.1695-1703.
600. Kaleab B., Kiessling R., van Embden J.D.A. et al. Induction of antigen specific CD4<sup>+</sup> HLA-DR restricted cytotoxic T lymphocytes as well as nonrestricted killer cells by the recombinant mycobacterial 65 kilodalton heat shock protein // *Eur. J. Immunol.* – 1990. – Vol. 20. – P. 369.
601. Kalia N., Jacob S., Brown N.J. et. al. Studies on gastric mucosal microcirculation. 2. *Helicobacter pylori* water soluble extracts induce platelet aggregation in gastric mucosal microcirculation in vivo // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 748-752.
602. Kargman S., Charleson S., Cartwright M. et al. Characterisation of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey and human gastrointestinal tracts // *Ibid.* – 1996. – Vol. 111. – P. 445-454.
603. Karita M., Kouchiyama T., Okita K., Nakazawa T. New small animal model for human gastric *Helicobacter pylori* infection: success in both nude and euthymic mice // *Am. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol.86. – P. 1596-1603.
604. Karttunen R., Karttunen T., Ekre H.P.T., MacDonald T.T. Interferon gamma and interleukin – 4 secreting cells in the gastric antrum in *Helicobacter pylori* positive and negative gastritis // *Gut.* – 1995. – Vol. 36. – P. 341-345.
605. Kasi J.L., Sunniah R., Zaman V. et al. Ultrastructural study of *Helicobacter pylori*-associated gastritis // *J.Path.* – 1990. – Vol.161. – P.65-70.
606. Kato I., Tominaga S., Ito Y. et. al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. // *Jpn. J. Cancer Res.* – 1992. – Vol. 83. – P. 1137-1142.
607. Kekki M., Sipponen P., Siurala M. Progression of antral and body gastritis in patients with active and healed duodenal ulcer and duodenitis. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1984. – Vol.19. – P.328-388.

608. Kennedy T., Green W.E.R. Stomae and recurrent ulceration: Medical or surgical management? *Am. J. Surg.* 1980; 139: 1: 18-21.
609. Khulusi S., Badve S., Patel P. et. al. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of *Helicobacter pylori*, gastric acid, and ulceration // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, № 2. – P. 452-458.
610. Kikuchi S., Wada O., Kurrosawa M. et al. Association between gastric cancer and *H. pylori* with reference to age. *Gut* 1995; 37: Suppl. 1: 29.
611. Kist M. // *Helicobacter pylori* in peptic ulceration and gastritis (Ed. B.J.Marschall). – 1991. – P.92-110.
612. Knipers T., Thijs J., Festen H. Then prevalence of *H. pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9: Suppl. 2: 59-69.
613. Kodama R., Fujioka T., Shuto R. et al. *Helicobacter pylori* infection delays the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in Japanese monkeys // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 11. – P.1097-1102.
614. Konorev M.R., Litvjakov A.M., Matveenko M.E. et. al. Chronis duodenitis and *Helicobacter pylori* infection // *Pol. Arch. intern. Med.* – 1998. – Vol. 99 – Suppl. 1. – P.50.
615. Konturek S.J., Bilski J., Kwiecien N. et. al. De-nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism // *Gut*. – 1987. – Vol.28. – P.1557-1563.
616. Konturek S.J., Brzozowski T., Drozdowicz D. et al. Role of leukotrienes and platelet-activating factor in acute gastric mucosal lesions in rat // *Eur. J. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 164. – P. 285-292.
617. Konturek J.W., Dembinski A., Konturek S.J. et al. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continues administration os aspirin to humans // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol.114. – P. 245-255.

618. Konturek P.C., Konturek S.J., Majka J. et al. Melatonin affords protection against gastric lesions induced by ischemia – reperfusion possibly due to its antioxidant and mucosal microcirculatory effects // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol.322. – P.73-77.
619. Konturek S., Radecki T., Piastucki I., Drozdowicz D. Advances in understanding of the mechanism of cytoprotective action by colloidal bismuth subcitrate // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1986. – Vol. 21. – Suppl. 122. – P. 6-10.
620. Konturek P.C., Steininger H., Taut A.H. Pylori (HP) induces apoptosis through activation of bax and downregulation of bcl-2 // *Ibid.* – Suppl.2. – P.26.
621. Kopanski Z., Cienciata A. Serologic detection of *Helicobacter pylori* antibodies after surgery for stomach and duodenal ulcer. *Wien. Klin. Wochenshr* 1993; 105: 14: 408-411.
622. Kraft R.O. Long-term results of vagotomy and pyloroplasty in the treatment of gastric ulcer disease. *Surgery* 1984 Apr; 95: 4: 460-466.
623. Kuwano K., Hagimoto N., Namoto J. et al. p53 and p21 mRNA expression associated with DNA damage and repair. // *Lab. Invest.* – Vol.76. – P.161.
624. Kwon D.H., Lee M., Kim J.J. et al. Furasolidone- and nitrofurantion-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2001. – 45 (1). – P.306-308.
625. Labenz J., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in GERD: causal agent, independent of protective factor? // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 477-480.
626. Labenz L., Kohl H., Wolters S. et al. *Helicobacter pylori* and the risk of peptic ulcer bleeding – a prospective case-control study with matched pairs // *Ibid.* – 1996. – Vol. 111. – P. A165.
627. Lacey L.F., Frazer N.M., Keene O.N., Smith J.T.L. Comparative pharmacokinetics of bismuth from ranitidine bismuth citrate a novel antiulcerant and

tripotassium dicitrato bismuthate (TDB) // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol.47. –P.177-180.

628. Lacy E.R., Morris G.P., Cohen M.M. Rapid repair of the surface epithelium in human gastric mucosa after acute superficial injury. J.Clin. Gastroenterol. 1993; 17 (1): 125-135.

629. Ladas S.D., Katsogridakis J., Majamon H. Helicobacter pylori may induce bile reflux: link between H. pylori and bile induced injury to gastric epithelium. Gut 1996; 38: 15-18.

630. Laine L. Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy // Gastrointest. Endoscop. Clin. N. Amer. – 1996. – Vol. 6. – P. 489-504.

631. Laine L., Hopkins R., Garardi L. Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? – A meta-analysis of rigorously disigned trials. Am. J. Gastroenterol. 1998; 93 (9): 1409-1415.

632. Laine L., Stein C., Garcia F. et al. Prospective evaluation of the macrolide antibiotic dirithromycin for the treatment of Helicobacter pylori // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 7, № 6. – P.269-273.

633. Lam S.K. The role of Helicobacter pylori on functional dyspepsia // Innovation towards better GI care.1. Janssen-Cilag congress. Abstracts. – Madrid, 1999; 42: 3.

634. Lam S.K., Talley N.J. Helicobacter pylori consensus: Report of the 1997 Asia Pasific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 13: 1-12.

635. Lambert J.R., Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infection // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11. – Suppl.1. – P. 27-33.

636. Lambrecht N., Trautmann M., Korolkiewicz R. et al. Role of eicosanoids, nitric oxide, and afferent neurons in antacid induced protection in the rat stomach // Gut. – 1993. – Vol. 34, № 3. – P.329-337.

637. Lanza F.L., Evans D.G., Graham D.Y. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the severity of gastroduodenal mucosal injury after the acute administration of naproxen or aspirin to normal volunteers // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 86. – P.735-737.
638. Lasry S., Simon J., Marais A. et al. *Helicobacter cinaedi* septic arthritis and bacteremia in an immunocompetent patient // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – P.201-202.
639. Lau C.F., Hui P.K., Mak K.L. et. al. Gastric polypoid lesions – illustrative cases and literature review. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93(12); 2559-2564.
640. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – 1965. – Vol.64. – P.31-49.
641. Lee P.N., Hong G.X., Pang S.F. Melatonin in the gastrointestinal tract // *Role of Melatonin and Pineal Peptides in Neuroimmunomodulation* / Eds F. Fraschini, R.J.Reiter. – New York, 1991. – P.1127-1136.
642. Lee S., Iida M., Yao T. et al. Longterm follow-up of 2529 patients with gastric and duodenal ulcer: Survival rate and causes of death. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 94: 381-384.
643. Lee A., Megraud F. *Helicobacter pylori* techniques for clinical diagnosis and basic research. – London: Saunders, 1996. – P.305.
644. Lee J.M., O'Moran C. Different management of *Helicobacter pylori* positive and negative patients with GERD? // *Ibid.* – 1998. – Vol. 43. – Suppl. 1. – P.14-20.
645. Lee Y.T., Sung J.J., Choi C.L. et al. Ulcer recurrence after gastric surgery: is *Helicobacter pylori* the culprit? *Am. J. Gastroenterol.* 1998 Jun; 93: 6: 928-931.
646. Leinonen M.K., Nordlung S.F., Haglund C.N. Does *Helicobacter pylori* in gastric stump increase the cancer risk after certain reconstruction types. *Anticancer Res.* 1997 Sept-Oct; 17: 58: 3893-3896.



647. Leinvonen M.K., Haglund C.N., Nordlung S.F. Helicobacter pylori infection after partial gastrectomy for peptic ulcer and its role in relapsing disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1997 Apr; 9: 4: 371-374.
648. Lennert K., Stein H., Kaiserling E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomas // Brit. J. Cancer/ - 1975. –Vol.31, Suppl.2. – P.29-43.
649. Lesur G., Levy P., Bernades P. Does chronic pancreatitis promote duodenal ulcer in men? Gastroenterol. Clin. Biol., 1991, 15 (8-9): 600-603.
650. Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic ulcer disease: a report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program // New Engl. J. Med. – 1974. – Vol. 290. – P. 1159-1162.
651. Lewinski A., Rybicka I., Wajs E., Pawlikowski M. Influence of pineal indoleamines on the mitotic activity of gastric and colonic mucosa epithelial cells in the rat: interaction with omeprazole // J.Pineal. Res. – 1991. – Vol. 10. – P.104-108.
652. Li C.F., Ha T.Z., Ferguson D.A., et al. A newly developed PCR assay of Helicobacter pylori in gastric biopsy, saliva and feces: Evidence of high prevalence of Helicobacter pylori in saliva supports oral transmission. // Dig.Dis.Sci. – 1996. - № 41. – P.2142-9.
653. Li H., Kalies I., Mellgard B., Helander H. A rat model of chronic Helicobacter pylori infection. Studies of epithelial cell turnover and gastric ulcer healing // Scand. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 32. – P.439-444.
654. Li H., Mellgard B., Helander H. Inoculation of Vac – and Cag A – H. Pylori delays gastric ulcer healing in the rat.// Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol.32. – P.439-444.
655. Lichtenstein D.R., Syngal S., Wolfe M.M. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract: the double-edged sword // Arthr. And Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 5-18.

656. Lin H.J., Perng C.L., Lee C.D. The influence of sham feeding on gastric acid and pepsin secretion in the Chinese with duodenal ulcer and liver cirrhosis // *Chin.Med.J.* – 1993. – Vol. 54, № 6. – P. 389 – 394.
657. Ling T.K.W., Cheng A.F.B., Sung J.J.Y. et al. An increase in *Helicobacter pylori* strains resistant to metronidazole: A five-year study. *Helicobacter* 1996; 1: 57-61.
658. Lingenfelter T., Krige J. The stomach in cirrhosis // *J.Clin.Gastroent.* – 1993. – Vol. 17, № 2. – P.92-96.
659. Lior H., Johnson W.M. Catalase, peroxidase and superoxide dismutase activities in *Campylobacter* ssp.// *Campylobacter III* / Eds A.D. Pearson et al. – London,1987.- P.226-227.
660. Ljubicic N., Banic M., Kujunzic M et. al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* infection on the course of adenomatous and hyperplastic gastric polyps. *Eur. J. Gastroenterol.* 1999; 11 (7); 727-730.
661. Locke G.R., Talley N.F., Fett S.L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112. – P. 1448-1456.
662. Lord M.C., Taylor C.J., Nour S. *Gastrospirillum hominis* infection of the stomach // *Lancet.* – 1989. – Vol.2. – P.672-678.
663. Lukes R.J., Collins R.D. New approaches to the classification of the lymphomas // *Brit. J. Cancer.* – 1975. – Vol.31, Suppl. 2. – P.1-28.
664. Lizza F., Imeneo M., Maletta M., et al. Suggestion against an oral-oral route of transmission for *Helicobacter pylori* infection: A seroepidemiological study in a rural area. // *Dig.Dis.Sci.* – 1998. -№ 43. – P.1488-92.
665. Lynch D.A., Mapstone N.P., Clarke A.M. Cell proliferation in the gastric corpus in *Helicobacter pylori* associated gastritis and after gastric resection // *Gut.* – 1995. – Vol.36, № 3. – P.351-353.

666. Magni J., Di Mario F., Rizzardo R. et al. Personality profiles of patients with duodenal ulcer. *Am. J. Psychiatry* 1986; 143: 1207-1300.
667. Magni G., Di Mario F., Trinciarelli G. Personality factors in chronic gastric and duodenal ulcers: A controlled study. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1988; 12: 926-930.
668. Mahatma M., Agawal N., Dajane E.Z. et al. Misi prostol but not antacid prevents endotoxin-included gastric mucosal injury: role of tumour necrosis factor-alpha// *Dig. Dis. Sci.* – 1991. – Vol. 36. – P.1562-1568.
669. Maher W., Jyotteswaran S.,Potter G. et al. An epidemiological study of peptic disease patients in greater Rochester, New York // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol.113. – P.206-208.
670. Mahmud T., Rafi S.S., Scott D. et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation // *Ibid.* – 1998. – Vol. 39. – P. 1998-2003.
671. Mai U. Wie das Bakterium uberleben kann? *Munch. med. Wschr.* – 1989.- Bd 131, Beilage № 15. – S.5-6.
672. Mai U.E., Perez-Perez G.I., Allen J.B. et al. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and present in gastric mucosa // *J. Exp. Med.* – 1992. – Vol. 175. – P. 517-525.
673. Mai U.E., Perez-Perez G.I., Wahl L.M. et al. Soluble surface proteins from *Helicobacter pylori* activate monocytes/ macrophages by lipopolysaccharide-independent mechanisms // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 87. – P.894-900.
674. Malfertheiner P. Current European concerts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht concensus report // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 8-13.
675. Malfertheiner P., Gerards C. The role of *H. pylori* in gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology and Hepatology. The Next Millenium / Eds G. N. J. Tytgat, C.J. Krejs.* – London, 1998. – P.77-88.

676. Malfertheiner P., Medraud F., Morain C.O. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2 – 2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P.167-180.
677. Mane G., Dominguez – Minoz J.E., Leodolter A. Pathogenese der gastroesophagealen Refluxkrankheit: Role des *Helicobacter pylori* // *Chir. Gastroenterol.* – 1997. – Bd. 13. – S. 92-96.
678. Manes G., Dominguez-Munoz J.E., Hackelsberger A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal abnormalities in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93 (7): 1097-1100.
679. Marchetti M., Arico B., Burroni D. et al. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease.// *Science.* – 1995. – Vol.267. – P.1655-1658.
680. Marcinkiewicz M., Van Der Linder B., Peura D. A. et. al. Impact of *Helicobacter pylori* colonization on immunoreactive epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha in gastric juice. Its potential pathogenetic implications // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41. – P.2150-2155.
681. Markesich D.S., Anand B.S., Lew G.M., Gracham D.Y. *Helicobacter pylori* infection does not reduce the viscosity of human gastric gel // *Gut.* – 1995. – Vol.36. – P.327-329.
682. Marshall B. NSAIDs and *Helicobacter pylori*: therapeutic options // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 1001-1003.
683. Matsumoto S., Washizuka Y., Matsumoto Y. et al. Induction of ulceration and severe gastritis in Mongolian gerbi by *Helicobacter pylori* infection.// *J.Med.Microbiol.* – 1997. – Vol.46. – P.391-397.
684. Martin A., Sturniolo G.C., Fochesato M. et al. Leukotriene B4 in gastritis and peptic ulcer // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 1991. – Vol. 37, № 3. – P.163-167.

685. McCallum R.W. The dyspepsia algorithm // *Pract.Gastroenterol.* 1998; 22 (6):26-38.
686. McColl K.E.L., El-Nujumi A.M.,Chittajallu R.S. et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration // *Gut.* – 1993. – Vol. 34. – P.764.
687. McDonald G.B., Jewell D.P. Class II antigen (HLA-DR) expression by intestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease of colon // *J.Clin. Pathol.* – 1987. – Vol. 40. – P.312-317/
688. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y.Y., Stamm W.E. Nosomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 1998; 32: 204-210.
689. McGowan C.C., Covar T.L., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and gastric acid: biological and therapeutic implications // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110. – P. 926-938.
690. McNamara D., O’Moran C. Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* // *Gut.* – 1999. – Vol. 45. – Suppl. 1. – P.113-117.
691. McNulty C.A.M., Gearty J.C., Crump B. et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: Investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycine ethylsuccinate // *Br. J. Med.* – 1986. – Vol.293. – P.645-649.
692. Medraud F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Gastroenterol.* 1995 (suppl 1):49-54.
693. Medraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11(suppl.1): 43-53.
694. Medraud F., Cayla R., Lamouliatte H., Bouchard S. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to macrolides and nitroimidazole compounds at a national level (abstract). *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1368.

695. Meining A., Kroner G., Stolte M. Animal reservoirs in the transmission of *Helicobacter helmannii* – results of a questionnaire-based study. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998. -№ 33. – P.795-8.
696. Mendes E.N., Queiroz D.M.M., Dewhirst F.E. et al. *Helicobacter trogontum* sp. nov. isolated from the rat intestine // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 46. – P.916-921.
697. Misiewicz J.J., Tytgat G.N.Y., Goodwin C.S. et al. The Sydney system: A new classification of gastritis // *Congress of Gastroenterology, 9-th: Working Party Reports.* – Melbourne, 1990. – P.1-10.
698. Mitchell H.M., Bohane T., Hawkes R.A., Lee A., et al. *Helicobacter pylori* infection within families. // *Int.J.Med.Microbiol.Virol.Parasitol.Infect.Dis.* – 1993. - № 57. – P.128-36.
699. Mitchell H.V., Lee A., Bohan T.D. Evidence for person – to – person spread of *Campylobacter pylori* // In: Rathbone B.J., Heatley R.V. *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease.* – Blackwell; Oxford, 1989. – P.197-202.
700. Mizukami Y., Sakaue H. Gastroduodenal lesions in patients with liver cirrhosis – pathogenesis and management // *Jap.J.Clin.Med.* – 1994. – Vol 52, № 1 – P. 91-96.
701. Modlin I.M. *From prout to the proton pump.: Schnetztor- Verlag Gmbll D-Konstanz; 1996.*
702. Modlin I.M., Sachs G. *Acid related diseases. Biology and treatment.: Schnetztor- Verlag Gmbll D-Konstanz; 1998.*
703. Mooney C., Keenan J., Munster D. et al. Neutrophil activation by *Helicobacter pylori* // *Gut.* – 1991. – Vol. 32. – P. 853-857.
704. Mori S., Kaneko H., Nagai H. et al. Role of thyrotropin – releasing hormone (TRH), somatostatin and endothelin-1 (ET-1) in ammonia-induced acute gastric mucosal lesion in rats // *EHPHG International Conference, 9-th: Abstracts.*

705. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. Связь депрессии с сердечно-сосудистыми заболеваниями. J.A.M.A. 2000; (1): 6-16.
706. Nakamura S., Yao T., Aoyagi K. et al. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients // Cancer (Philad.). – 1997. – Vol. 79. – P.3-11.
707. Negrini R., Lisato L., Zanelli I. et al. Helicobacter pylori infection induces antibodies cross reacting with the gastric mucosa // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 101. – P.437-445.
708. Neilsen H., Andersen L.P. Chemotactic activity of Helicobacter pylori sonicate for human polymorphonuclear leukocytes and monocytes // Gut. – 1992. – Vol. 33. – P.748-842.
709. Neilsen H., Birkholz S., Andersen L.P., Moran A.P. Neutrophil activation by Helicobacter pylori lipopolysaccharide // J. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 170. – P. 135-139.
710. Neubauer A., Thiede C., Margner A. et al. Cure of Helicobacter infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa – associated lymphoid tissue lymphoma. J. Natl. Cancer Ins. 1997 Sep; 17: 89: 18: 1350-1355.
711. Newell D.G., Stacey A.R. B cell responses in H. pylori infection // Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure / Eds R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat. – Dordrecht, 1994. – P.309-320.
712. Nguyen A.M., Engstrand L., Genta R.M., et al. Detection of Helicobacter pylori in dental plaque by reverse transcription – polymerase chain reaction. // J.Clin.Microbiol. – 1993. - № 31. – P.783-7.
713. Niemann T., Larsen S., Mouritsen E.A., Thorsguard N. Helicobacter pylori infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer. Scand. J. Gastroenterol., 1997, 32 (12): 1201-1203.

714. NIH consensus conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease // J.A.M.A. – 1994. – Vol. 272. – P. 65-69.
715. Nilius M., Schuppert U., Sierla K., Malfertheiner P. I L – 8 release by *Helicobacter pylori* is potentiated by monocytes in vitro // DDW. – 1996. – Abstracts.
716. Noach L., Tytgat G. *Helicobacter pylori* infection. Aspects of pathogenesis and therapy. – Amsterdam, 1999. – 165 p.
717. Oberg S., Peters J.H., Nigro J.J. et al. *Helicobacter pylori* is not associated with the manifestations of gastroesophageal reflux disease // Arch. Surg. – 1999. – Vol. 134. – P. 722-726.
718. O'Connor H.J. Review article: *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease – clinical implications and management // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P.117-127.
719. O'Connor H.J., Kanduru C., Bhutta A.S. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. Postgrad. Med. J. 1995; 1: 90-93.
720. Oderda G. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. // Can. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol.13, № 7. – P.595-7.
721. Oderda G., Ponzetto A., Boero M., et al. Family treatment of symptomatic children with *Helicobacter pylori* infection. // Ital.J.Gastroenterol.Hepatol. – 1997. - № 29. – P.509-14.
722. Okui M., Fukuda Y., Yamamoto I. et. al. *Helicobacter pylori* infection affects gastric ulcer healing in Japanese monkeys // J. Gastroenterol. – 1998. – Vol.33. – Suppl. 10. – P. 26-30.
723. Olsson K., Wadstrom T., Tyszkiewicz T. *Helicobacter pylori* in dental plaque. // Lancet. – 1993. – Vol.341. – P.956-7.



724. Orlando R.S., Bryson J.C., Powell D.W. Mechanisms of H<sup>+</sup> injury in esophageal epithelium // *Am. J. Physiol.* – 1984. – Vol. 246. – P.G718-G724.
725. Orlovska J., Jarosz D., Pachlewski J., Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90:2152-2159.
726. Osato M.S., Ayub K., Le H.H., Reddy R., Graham D.Y. Houseflies are an unlikely reservoir or vector for *Helicobacter pylori*. // *J.Clin. Microbiol.* – 1998. - № 36. – P.2786-8.
727. Ostrouch M. Histophysiologische untersuchungen über die hauptdrüsen des Magens. I. Die bedeutung der belegezellen im sekretionsprozess. *Z. Zellforsch.* 1936; 26: 424-438.
728. O' Toole D.L., Long A., Murphy A.M. et al. Tumour necrosis factor (TNF) induces expression of the transcription factor nuclear factor kB (NFkB) in a human gastric epithelial cell line // *UEGW*, 5-th. – 1996. – Abstracts.
729. Pai R., Tarnawski A. Signal transduction cascades triggered by EGF receptor activation // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43. – Suppl. 1. – P. S14-S22.
730. Pai R., Wyle F.A., Cover T.L. et al. *Helicobacter pylori* culture supernatant interferens with epidermal growth factor-activated signal transduction in human gastric KATO III cells // *Amer. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 152. – P. 1617-1624.
731. Parente F., Manconi G., Sangaletti O., et al. Prevalence *Helicobacter pylori* infection and related gastroduodenal lesions in spouses of *Helicobacter pylori* positive patients with duodenal ulcer. // *Gut.* – 1996. - № 39. – P.629-33.
732. Parker C. W. Drug allergy. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 511, 732, 957.
733. Pasceri V., Cammarota G., Patti G. et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675-1679.
734. Pasechnikov V., Mashentseva E., Soiher M. Mucosal interleukin-8, platelet-activating factor, endothelin-1, leukotriene B4, and leukotriene C4 production in

patients with *Helicobacter pylori* infection// EHPSG International Conference, 9-th: Abstracts. – 1996.

735. Paulus H.E. Government affairs. FDA arthritis advisory committee meeting: risk of agranulocytosis/ aplastic anemia, frank pain, and adverse gastrointestinal effects with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Arthr. and Rheum.* – 1987. – Vol. 30. – P.593-595.

736. Peng H., Chen G., Du M. et. al. Replication error phenotype and p53 gene mutation in lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue // *Amer. J. Path.* – 1996. -Vol.148. – P. 643-648.

737. Perez D., Navaganow C., Russel S.C., Becker D.R. Gastric carcinoma after peptic ulcer surgery. *Am. J. Surg.* 1984; 50: 10: 538-540.

738. Perez-Perez G.I., Shepherd V.L., Morrow J.D., Blaser M.J. Activation of human THP-1 cells and rat bone marrowderived macrophages by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide // *Infect. and Immun.* – 1995. – Vol. 63, № 4. – P. 1183-1187.

739. Peterson L.M., Broks S.R. Lethal pancreatitis. Diagnostic dilemma. *Am. J. Surg.* 1979; 137: 4: 491-496.

740. Peura D.A. Stress-related mucosal damage: An overview. *Am. J. Med.* 1987; 83 (6A): 3-7.

741. Pieramico O., Fabritius P., Malferthainer P. Relationship among reflux-like symptoms, esophageal pH-metry and *Helicobacter pylori* infection. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* 1990; 78: 8.

742. Pinatel-Lopasso F. Peptic ulcer: late complications of the surgical treatment. *Rev. Gastroenterol. Peru* 1995 Sep – Dec; 15: 3: 273-281.

743. Piotrowski J. et. al. Induction of acute gastritis and epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide // *Ibid.* – P.203-211.

744. Pounder R. Silent peptic ulceration: deadly silence or golden silence?// *Gastroenterology*. – 1989. – Vol. 96. – P.626-631.
745. Quay W.B., Ma Y.H. Demonstration of gastrointestinal hydroxyindole – O-methyl transferase // *IRCS med. Sci.* – 1976. – Vol. 4. – P. 563.
746. Que F.G., Gores G.J., Cell death by apoptosis.// *Gastroenterol.* – 1996. – Vol.110. – P.1238-1243.
747. Querioz D.M.M., Mendes E.N., Rocha G.A. et al. Histamine concentration of gastric mucosa in *Helicobacter pylori* positive and negative children // *Gut*. – 1991. – Vol.32. – P.464-466.
748. Raikhlin N.T., Kvetnoy I.M., Tolkachev V.N. Melatonin may be synthesized in enterochromaffin cells// *Nature*. – 1975. – Vol. 255. – P. 344-345.
749. Reuter B.K., Asfaha S., Buret A. et al. Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2 // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P.2076-2085.
750. Reytrat J.-M., Pelicuc V., Papini E. et. al. Towards deciphering the *Helicobacter pylori* cytotoxin. *Mol Microbiol.* 1999; 34 (2): 197-204.
751. Ricci Y., Ciacci C., Zarrili R. et. al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cell migration and proliferation in vitro: role of VacA and CagA// *Infect. and Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P.2829-2833.
752. Richter J., Falk G., Voezi M. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: The bug may not be all bad. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93 (10): 1800-1802.
753. Roediger W.E.W., Moore A. Effect of short fatty acidion sodium absorption in isolated human colon pertused through the vascular bed // *Dig. Dis. Sci.* – 1981. – Vol. 26. – P. 100.
754. Rokkas T., Ladas S., Liatsos C. et. al. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis // *Ibid.* – Suppl. 2. – P. 17.

755. Romano M., Ricci V., Di Popolo et. al. Helicobacter pylori upregulates expression of epidermal growth factor-related peptides, but inhibits their proliferative effect in MKN 28 gastric mucosal cells // J.clin. Invest. – 1998. – Vol.101. – P.1604-1613.
756. Rothenbahr D., Bode G., Berg G., et al. Helicobacter pylori among preschool children and their parents: evidence of parent-child transmission. // J.Infect.Dis. – 1999. - № 27. – P.398-402.
757. Rudi J., Kuck D., von Herbay A.P. et. al. Helicobacter pylori induced apoptosis is mediated by the CD95 ( FAS) receptor and ligand system // Ibid. – Suppl.2. – P. 4.
758. Rugge M., Cassaro M., Baffa R. et al. Histological findings of Helicobacter pylori infection in reflux gastritis. Rev. Esp. Enfermedades Dig. 1990; 78: 77.
759. Ruiz B., Rood J.C., Fontham E.H., et al. Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti- Helicobacter pylori treatment. // Am.J.Gastroenterol. – 1994. – Vol.89.- P.533-9.
760. Russo F., Messa C., Amati L. et. al. The influence of Helicobacter pylori eradication on the gastric mucosal content of epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, and their common receptor // Scand. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33. – P. 271-275.
761. Saeki Y., Higuchi K., Hasegawa N. et al. Localization of endothelin in human gastric mucosa // World Congress of Gastroenterology, 10-th: Abstracts.
762. Sakai N., Tatsuta M., Hirasava R. et. al. Low prevalence of Helicobacter pylori in patients with hamartomatous fundic polyps. Dig. Dis. Sci. 1998; 43 (4); 766-773.
763. Schechter A.B., Aruin L.I., Milovanova S.P., Gorodinskaya V.S. Granulations- und Narbengewebs von chronischen Magengeschwuren // Zbl. Pathol. – 1993. – Bd. 139. – S.17-24.
764. Scheiman J.M. NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management // Dig. Dis. – 1994. – Vol. 12. – P. 210-222.

765. Scheiman J.M. NSAIDs, gastrointestinal injury and cytoprotection // *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* – 1996. – Vol. 25. – P.279-298.
766. Schoen R.T., Vendor R. J. Mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastric damage // *Amer. J. Med.* – 1989. – Vol. 86. – P.449-458.
767. Schorrock C.J., Prescott R.J., Rees W.D.W. The effects of indomethacin on gastroduodenal morphology and mucosal pH gradient in the healthy human stomach // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99. – P. 334-336.
768. Shibata T., Imoto I., Gabazza E.C. Detection of *Helicobacter pylori* in biopsy of patients with gastric carcinoma. // *Biomed. Pharmacother.* – 1997. – Vol.51 (№ 1). – P. 22-8.
769. Shimada M., Ina K., Ando T. et. al. Is gastric ulceration associated with epithelial apoptosis mediated by FAS/FAS ligand system?// *Ibid.* – Suppl. 2. – P. 19.
770. Siewert R., Muller C. Proximal - gastrische vagotomie – eine. Wischenbilanz *Chirurg* 1981; 8: 511-518.
771. Silverstein F.E. New Strategies for prevention of serious upper GI complications from NSAIDs: lessons from the mucosa trial // *New stand. arthr. care.* – 1996. - №1. – P.2-6.
772. Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Ann. intern. Med.* – 1995. – Vol. 123. – P.241-249.
773. Sipponen P., Seppala K., Varis K. et. al. Intestinal metaplasia with colonic type sulphomucins in the gastric mucosa. // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – Sect A. – 1976. – Vol. 23. – P.276-279.
774. Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J. et. al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. // *Int. J. Cancer.* – 1985. – Vol.35. – P.173-177.

775. Sipponen P., Kekki M., Siurala M. Precancerous conditions. In: Gastric Cancer. Current Problems in Tumour Pathology. Ed. by Filipe M.I., Jass J.R. London: Churchill Livingstone, 1985. – P.152-171.
776. Sipponen P., Riihela M., Hyvarinen H., Seppala K. Chronic nonatrophic (“superficial”) gastritis increases the risk of gastric carcinoma. // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 29. – P. 336-340.
777. Sito E., Konturek S.J., Bielanski W., Stachura J. Helicobacter pylori infection after gastrectomy and vagotomy in duodenal ulcer patients. J. Physiol. Pharmacol. 1996 Mar; 47: 1: 229-237.
778. Siurala M., Varis K., Sipponen P. Carcinogenesis in the foregut. Part 2. In: Gastric carcinoma. Ed. by Foregut. J. H. Baron, F.G. Moody London: Butterworths, 1981. – P. 276-312.
779. Siurala M., Sipponen P., Kekki M. Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects.// Scand. J. Gastroenterol. – 1985. – Vol.20 (suppl 109). – P.69-76.
780. Slomiany B.L., Nishikawa H., Bilski J., Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro // Am.J.Gastroentrol. – 1990. – Vol. 85. – P.390-393.
781. Slomiany B.L., Piotrowski J., Slomiany A. Susceptibility of growth factors to degradation by Helicobacter pylori protease: effect of ebrotidine and sucralfate // Biochem. Mol. Biol. int. – 1996. – Vol. 40. – P. 209-215.
782. Slomiany B.L., Nishikawa H., Bilski J., Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro // Amer. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 85. – P. 390-393.
783. Smout A.J. Evaluation and significance of reflux from the stomach // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11. – Suppl. 2. – P.27-32.
784. Sobala G.M., Crabtree J.E., Dixon M.F. et al. Acute Helicobacter pylori infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal

histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations // *Gut*. – 1991. – Vol. 32. – P. 1415-1418.

785. Sobala G.M., Crabtree J.E., Penrith J.A. et al. Screening dyspepsia by serology to *Helicobacter pylori* // *Lancet*. – 1991. - № 1. – P.94-96.

786. Soll A.H., Weinstein W.M., Kurata J., McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease // *Ann. intern. Med.* – 1991. – Vol. 114. – P.317-319.

787. Sollid L.M., Kvale D., Brandtzaeg P. et al. Interferon gamma enhances expression of secretory component, the epithelial receptor for polymeric immunoglobulins // *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 138. – P. 4303-4306.

788. Somerville K., Faulkner G., Langman M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and bleeding peptic ulcer // *Lancet*. – 1986. – Vol. 1. – P. 462 – 464.

789. So Rell R. Chronic disease: Infectious cause? *Circulation* 1998; 97: 24-81.

790. Spechler S.J. Does *Helicobacter pylori* infection contribute to gastroesophageal reflux disease? // *Yale J. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 71. – P. 143-148.

791. Stabile B.E., Passaro E. Recurrent peptic ulcer. *Gastroenterology* 1976; 70: 1: 124-135.

792. Stanescu A., Pieramico O., Mayer D. et al. Sydney classification: the endoscopic diagnosis of chronic gastritis revisited // *Ital. J. Gastroent.* – 1991. – Vol. 23. – Suppl. 2. – P.259-262.

793. Steingibiel N.M. Macrolides and clindamycin. In: Mandell G. L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.) *Principles and Practice of infectious diseases*. 4<sup>th</sup> ed. New York; 1995: 334-346.

794. Stemmermann G.N. Intestinal metaplasia of stomach. A status report.// *Cancer*. – 1994. – Vol.74. – P.556-564.

795. Stephens J.C., Stewart J.A.D., Forwell A.M., Rathbone B.J. CagA status and VacA-genotyp *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 10: 381-384.
796. Strickland R.G., Maccay J.R. A reappraise of the nature and significance of chronic atrophic gastritis // *Dig. Dis. Sci.* – 1973. – Vol. 18. – P.426 – 440.
797. Sun D.C., Roth S.H., Mitchell C.S., Englund D.W. Upper gastrointestinal disease in rheumatoid arthritis // *Amer. J. Dig. Dis.* – 1974. – Vol. 19. – P. 405-410.
798. Suzuki J., Mine T., Kobayasi I., Fujita T. Relationship between the eradication of *Helicobacter pylori* and the healing pattern of peptic ulcer // *J. clin. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 27. – Suppl. 1. – P.S159-S162.
799. Taha A., Dahill S., Morran C. et al. Neutrophils, *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers. *Gastroenterology.* 1999; 116 (2): 254-258.
800. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 119. – P.265-272.
801. Tahara E., Kuniyasu H., Yasui W., Yokozaki H. Gene alterations in intestinal metaplasia and gastric cancer. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1994. – Vol. 6 (suppl 1). – P.S97-S101.
802. Tahara E., Kuniyasu H., Yokozaki H. et. al. Telomerase activity in preneoplastic and neoplastic gastric and colorectal lesions. // *Clin. Cancer Res.* – 1995. – Vol. 1. – P.1245-1251.
803. Takaishi O., Fujiwara Y., Fucuda T. et. al. Prostaglandin inhibits production of proinflammatory cytokines by human monocytes when stimulated by *Helicobacter pylori* // *Digestion.* – 1998. – Vol. 59. – Suppl. 3. – P. 392.
804. Tarnawski A.S., Jones M.K The role of epidermal growth factor ( EGF ) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement



of EGF-R signal transduction pathways // *J. clin. Gastroenterol.* – 1998. - Vol. – Suppl. 1. – P. S12-S20.

805. Tarnawski A.S., Tanoue K., Santos A.M., Sarfeh I.J. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – Suppl. 210. – P.9-14.

806. Terjesen T., Ericksen H.G., Schmid E. Carcinoma of the gastric stump after operation for benign gastroduodenal ulcer. *Acta Chir. Scand.* 1976; 142: 3: 256-260.

807. Testino G., Cornaggia M., Cheli R. Duodenal gastric metaplasia, gastric anatomic-functional correlations (parietal cell mass and hydrochloric acid secretion) and *Helicobacter pylori*. Any differences between chronic autonomous non-specific duodenitis (“non active”) and duodenal ulcer?// *Panminerva med.* – 1997. – Vol. 39, № 4. – P.280-283.

808. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.

809. Thomas J.E., Gibson G.R., Darboe M.K., et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human feces.// *Lancet.* – 1992. – Vol.340. – P.1194-5.

810. Trevindo H., Bready I., Shencer S. Portal hypertensive, gastropathy // *Dig.Dis.* – 1996. – Vol. 14. – P. 258 – 270.

811. Tsujii T. Therapy of liver cirrhosis // *J.Jap.Soc.Int.Med.* – 1993. – Vol. 81, №3. – P.297-301.

812. Tytgat G.N.J. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9 (suppl. 1): 39-42.

813. Tytgat G.N.J. Treatment of peptic ulcer. *Digestion* 1998; 59(5): 446-452.

814. Tytgat G.N.J. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Management of patients with ulcer disease by general practitioners and gastroenterologists. *Gut*. 1998; 43 (suppl. 1): S24-S26.
815. Tytgat G.N.J., Rauws E. *Campylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease // *Gastroenterol. Clin. Amer.* – 1990. – Vol. 19. – P.183-196.
816. Uemura N., Mukai T., Okamoto S. et. al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer.// *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 1997. – Vol.6. – P.639-642.
817. Vaezi M.F., Richter J.E. Role of acid and duodeno-gastro-esophageal reflux in gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 1192-1199.
818. Vaezi M.F., Singh S., Richter J.E. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal injury: a review of animal and human studies // *Ibid.* – 1995. – Vol. 108. – P. 1879-1907.
819. Valle J., Sipponen P., Pajares J.M. Geographical variation in *Helicobacter pylori* gastritis and gastric cancer // *Current opinion in Gastroenterology.* – 1997. - № 13. – P.35-39.
820. Valnes K., Huitfeldt H.S., Brandtzaeg P. Relation between T cell number and epithelial HLA class I expression quantified by image analysis in normal and inflamed human gastric mucosa // *Gut.* – 1990. – Vol. 31. – P. 647-652.
821. van der Hulst R. W. M., Keller J.J., Rauws E.A.J., Tytgat G.N.J. Treatment of *helicobacter* infection // *Ned. T. Geneesk.* – 1996. – Vol. 140, № 18. – P.967-970.
822. Vane J.R., Bolting R.M. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs: an overview // *Selective COX-2 inhibitors. Pharmacology, Clinical Effects and Therapeutic Potential* / Eds J. Vane, R. Bolting. – Boston, 1997. – P. 1-17.

823. Varanasi R.V., Fantry G.T., Wilson K.T. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease // *Helicobacter*. – 1998. – Vol. 3. – P. 188-194.
824. Velanovich V. The spectrum of *Helicobacter pylori* in upper gastrointestinal disease // *Amer. Surg.* – 1996. – Vol. 62, № 1. – P.60-63.
825. Versalovic J., Kibler K., Smell S., Graham D.I., Go M.F. Mutation in 23 S ribosomal RNA confer claritromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37 (suppl 1): 62-67.
826. Vincent P., Gottrand F., Pemes P., et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. // *Gut*. – 1994. – Vol.35. – P.313-6.
827. Walker M.M., Dixon M.F. Gastric metaplasia: its role in duodenal ulceration // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. - № 10. – Suppl. 1. – P.119-128.
828. Wallace J.L., Granfer D.N. Pathogenesis of NSAID gastropathy: a neutrophil the culprit // *TIPS*. – 1992. – Vol. 13. – P. 129-130.
829. Wallace J.L., Keenan C.M., Mugridge K.G., Parente L. Reduction of the severity of experimental gastric and duodenal ulceration by interleukin – 1b // *Eur. J. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 186. – P. 279-284.
830. Wallace J.L., McKnight G.W., Keenan C.M. et al. Effects of leukotrienes on susceptibility of the rat stomach to damage and investigation of the mechanism of action // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 98. – P. 1178-1186.
831. Walsch J., Petersen W. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 15: 984-991.
832. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.

833. Whittle B.J.R. Mechanisms underlying gastric mucosa damage induced by indomethacin and bile acid, and the action of prostaglandins // *Brit. J. Pharmacol.* – 1977. – Vol. 60. – P. 455-460.
834. Wieriks J., Hespe W., Jaitly K.D. et al. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate ( CBS, De-Nol\*)// *Scand. J. Gastroenterol.* – 1982. – Vol.17(suppl 80). – P.11-16.
835. Willis T., Jaydayel D., Du M. et. al. Bcl-10 is involved in t (1;14)(p22;q32) of MALT B-cell lymphoma and mutated in multiple tumor types // *Cell.* – 1999.- Vol.96. – P.35-45.
836. Williams J., Sefton A. Comparison of macrolide antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31 suppl.: 11-26.
837. Wing A., Fu S., Varanasi R.V. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in *H. pylori* gastritis // *Gastroenterology.* - 1997. – Vol. 112. – P. A332.
838. Wotherspoon A.S., Doglioni C., Isaacson P.G. Lowgrade gastric B-cell lymphoma of mucosal-associated lymphoid tissue (MALT): A multifocal disease // *Histopathology.* – 1992. – Vol. 20. – P. 29-34.
839. Wotherspoon A.S., Ortiz-Hidalgo C., Falzon M.R. et al. *Helicobacter pylori* – associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma // *Lancet.* – 1991. - Vol.338. – P.1175-1176.
840. Wotherspoon A.S., Pan L.X., Diss T.C. et al. Cytogenetic study of B-cell lymphoma of mucosal-associated lymphoid tissue // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1992. – Vol. 58. –P.35-38.
841. Wotherspoon A.S., Doglioni C., Diss T.C. et al. Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori* // *Lancet.* – 1993. – Vol.342. – P.575-577.

842. Wotherspoon A.S., Finn T.M., Isaacson P.G. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue // *Blood*. – 1995. – Vol. 85. – P. 2000-2004.
843. Wu C.S., Lyn C.Y., Liaw Y.F. *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer disease // *Gastroint. Endosc.* – 1995. – Vol. 42, № 5. – P.424-427.
844. Wyatt J.L., Rathbone B.J. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori* // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1988. – Vol. 142 ( Suppl.). – P.44-49.
845. Yaga K., Reiter R.J., Richardson B.A. Tryptophan loading increases day-time serum melatonin levels in intact and pinealectomized rats // *Life Sci.* – 1993. – Vol. 52. – P.1231-1238.
846. Yang H., Tache Y. // *Gastrointestinal Tract and Endocrine System Proceedings of the 77<sup>th</sup> Falk Symposium (Part 1 of the Gastroenterology Week Freiburg 1994).* – Kluwer Academic Publishers, Dordrecht / Boston/ London, 1995. – P.39-49.
847. Yang H., Zhang X.,Tache Y. et al. // *Gastrointestinal Tract and Endocrine System Proceedings of the 77<sup>th</sup> Falk Symposium (Part 1 of the Gastroenterology Week Freiburg 1994).* – Kluwer Academic Publishers, Dordrecht / Boston/ London, 1995. – P.77-83.
848. Yasumoto K., Okamoto S., Mukaida N. et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and interferon  $\gamma$  synergistically induce interleukin 8 production in a human gastric cancer cell line through acting concurrently on AP-1 and NF-kappa B-like binding sites of the interleukin 8 gene // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267. – P. 22506 – 22511.
849. Yoshida N., Granger D.N., Evans D.G. et. al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 105. – P.1431-1440.
850. Yu J., Ebert M. et al. Alpha-catenin expression is decreased in human gastric cancers and in the gastric mucosa of first degree relatives. *Gut*. 2000; 46: 639-644.